

Aus der Dermatologischen Universitätsklinik in Marburg a. d. Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. O. Braun-Falco *

Über den Einfluß einiger Teere auf die tierexperimentell erzeugte Akanthose

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Irmgard Kesper, geb. Körfer
aus Mönchengladbach

Marburg 1966

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

Aus der Dermatologischen Universitätsklinik in Marburg a. d. Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. O. Braun-Falco

Über den Einfluß einiger Teere auf die tierexperimentell erzeugte Akanthose

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Irmgard Kesper, geb. Körfer
aus Mönchengladbach

Marburg 1966

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der
Universität Marburg am 24.5.1966

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. O. Braun-Falco

Referent: Doz. Dr. Dr. K. Salfeld

Correferent: Prof. Dr. O. Braun-Falco

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

I	EINLEITUNG	Seite 1-17
A	<u>Akanthose</u>	1
	1.) Allgemeines	1
	2.) Formen der Akanthose	1
	3.) Nachweismethoden einer Akanthose	2
	4.) Akanthosfaktor	2
B	<u>Hyperkeratose</u>	3
C	<u>Experimentelle Akanthose durch chemische Substanzen</u>	3
	1.) Chrysarobin	3
	2.) Aliphatische Säuren und Alkohole	4
	3.) Fettige Substanzen	4
	4.) Kohlenwasserstoffe	4
	5.) Salben und Salbengrundlagen	4
	6.) Begleiterscheinungen	5
D	<u>Experimentelle Akanthose durch physikalische Reize</u>	6
	1.) Reiben	6
	2.) Röntgen- und Grenzstrahlen	6
	3.) "Kapselakanthose"	7
E	<u>"Akanthosetest" und Kritik zum Akanthosetest</u>	7
F	<u>Experimentelle Akanthose durch Oestrogene</u>	9
	1.) Hormoestrol	9
	2.) Röntgenbestrahlung + Oestrogen	9
	3.) Vergleich: Flanke - Zitze	10
G	<u>Prolongierte Applikation von akanthogenen Substanzen</u>	11
H	<u>Konzentrationsabhängigkeit</u>	11
I	<u>Experimentelle Akanthose durch nicht lokale Einwirkung von Reizen</u>	12
K	<u>Reduzierung der Epidermisdicke</u>	13
	1.) Cortison	13
	2.) Ovariectomie	14

	Seite
<u>I Teere</u>	15
1.) Allgemeines	15
2.) Anwendungsgebiete	16
3.) Wirkungen und Nebenwirkungen	16
 II FRAGESTELLUNG	 18
 III MATERIAL UND METHODE	 19-24
<u>A Erzeugung der Akanthose</u>	20
<u>B Einfluß der Teerzubereitungen auf die Zitzenakanthose</u>	21
<u>C Entnahme der Zitzen und histologische Verarbeitung der Exzidate</u>	22
<u>D Auswertung der Präparate</u>	22
 IV ERGEBNISSE	 25-42
Versuch I: Oestrogen-Akanthose	25
Versuch II: Der Einfluß von Tumenol= ammonium pur auf die Oestro= gen-Akanthose der Meer= schweinchenzitze	30
Versuch III: Der Einfluß von Tumenol= ammonium 10%ig auf die Oestrogen-Akanthose der Meerschweinchenzitze	34
Versuch IV: Der Einfluß von Pix betulina pur auf die Oestrogen-Akan= those der Meerschweinchenzitze	37
Versuch V: Der Einfluß von Pix betulina 10%ig auf die Oestrogen-Akan= those der Meerschweinchenzitze	40
 V DISKUSSION	 43-47
 VI ZUSAMMENFASSUNG	 48-49
 VII LITERATURVERZEICHNIS	 50-55

I E I N L E I T U N G

A Akanthose

1.) Die pathologische Verbreiterung des Rete Malpighi (Stratum basale und Stratum spinosum) wird allgemein Akanthose genannt.

Nach Steigleder (52) tritt eine Akanthose nur dort auf, wo Epithelleisten in der Epidermis vorhanden sind.

Die auffallend basophile Anfärbbarkeit der Epithelleisten zeigt, daß sich in der akanthotischen Epidermis histo-biochemische Veränderungen vollziehen (52).

Gans (18) konnte an der akanthotischen Epidermis bei Psoriasis nachweisen, daß die Gewebsatmung im Sinne eines erhöhten O_2 - Bedarfes gestört ist.

Braun-Falco und Rathjens (4) konnten eine erhöhte Aktivität der Cytochromoxydase, Dehydrogenase und Phosphorylase in den Epithelleisten bei Psoriasis nachweisen.

2.) Die bei einer Akanthose zu beobachtenden morphologischen Veränderungen können sehr vielgestaltig sein, so daß mehrere Formen der Akanthose unterschieden werden müssen. Beruht die Epidermisverbreiterung auf einer erhöhten Mitoseaktivität im Str. basale und unteren Str. spinosum mit daraus resultierender zellulärer Proliferation, so liegt eine Proliferations-akanthose vor; sie stellt die häufigste Form der Akanthose dar.

Ihr gegenüber steht die Retentions- oder Pseudoakanthose. Sie tritt auf, wenn durch abdeckende Maßnahmen (z.B. durch eine luftdicht auf die Epidermis aufgebrachte Kapsel) die Perspiratio insensibilis und die normalen Abschilferungsvorgänge an der Epidermisoberfläche verhindert werden. Die Verbreiterung der Epidermis geht in diesem Fall auf Volumenzunahme der Zellen infolge Flüssigkeitsaufnahme zurück. Die Mitoseaktivität ist normal oder sogar leicht erniedrigt. Die mit einem interzellulären Odem im Str. spinosum einhergehenden entzündlichen Veränderungen der Epidermis führen ebenfalls zu einer Verbreiterung.

3.) Um die Art der zugrunde liegenden Akanthose festzustellen, sind also mehrere Untersuchungen notwendig:

a.) Messung der Epidermisdicke.

Nach Heite und Ritter (29) erfolgt die Messung der Epidermisbreite mit Hilfe eines Okularmikrometers im senkrechten Abstand zwischen Str. basale und Str. granulosum einschließlich. Die relative Dickenangabe ist ausreichend, da in den meisten Fällen zwischen akanthotischer und normaler Epidermis verglichen wird.

b.) Bestimmung der Mitoseaktivität.

Die Bestimmung der Mitoseaktivität gibt Aufschluß darüber, ob die Epidermisverbreiterung auf gesteigerter zellulärer Proliferation beruht. Die meisten Autoren wählen das Vorgehen nach Dustin (17). Neun Stunden vor der Exzision des zu beurteilenden Hautstückes wird Colchicin injiziert. Die nach der Injektion bis zur Exzision ablaufenden Mitosen werden in einem metaphaseähnlichen Zustand blockiert und nach histologischer Verarbeitung des Exzidates unter dem Mikroskop ausgezählt. - Die Anzahl der sichtbaren Mitosen ohne vorherige Colchicin-Blockade liegt niedriger, da nur die Mitosen erfaßt werden, die zum Zeitpunkt der Materialentnahme abliefen.

c.) Zellzahl im Str. spinosum.

Eine Vermehrung der Zellzahl im Str. spinosum bringt ebenfalls gesteigert ablaufende Proliferationsvorgänge in der Epidermis zum Ausdruck. Aber auch die Retentionsakanthose mit verminderter Abschilferung an der Epidermisoberfläche zeigt eine Zellvermehrung in dieser Schicht. Entweder wird nach Berres und Schaaf (1, 2, 3, 42, 45) die Anzahl der Zellagen im Str. spinosum bestimmt oder nach Heite, Ulrich und Koch (27, 28) die Anzahl der Zellen, bezogen auf eine bestimmte Fläche, ausgezählt.

4.) Zum Vergleich zwischen akanthotischer und normaler Epidermisbreite wurde der Begriff des Akanthosefaktors (AF) eingeführt.

$$AF = \frac{\text{Epidermisbreite behandelter Haut}}{\text{Epidermisbreite unbehandelter Haut}}$$

Die meisten Autoren (1, 2, 3, 10, 13, 42, 43, 44, 45, 51 u.a.) wählen den Quotienten zur Angabe des Unterschiedes zwischen akanthotischer und normaler Epidermis. Einzelne Autoren (25, 53) geben durch die Differenz den Unterschied an. Heite, Ludwig und Plaut (25) prüften den Wert des Akanthosefaktors aufgrund umfangreicher tierexperimenteller Untersuchungen. Sie behalten den Quotienten solchen Fällen vor, in denen eine starke Akanthose gegenüber dem unbehandelten Präparat vorliegt. Bei geringen Unterschieden empfehlen sie wegen der größeren Genauigkeit die Anwendung der Differenz.

B. Hyperkeratose

Bei manchen Akanthosen tritt gleichzeitig eine Hyperkeratose auf (32, 52), wobei ebenfalls zwischen zwei Formen unterschieden werden muß, einer Proliferationshyperkeratose, die eine Zellvermehrung im Str. granulosum aufweist, und einer Retentionshyperkeratose. Diese zeigt keine Zellvermehrung im Str. granulosum und ist durch verminderte Abschilferungsvorgänge an der Epidermisoberfläche zu erklären.

C. Experimentelle Akanthose durch chemische Substanzen ohne Hormoncharakter

Im Tierexperiment wurden die verschiedensten chemischen Substanzen hinsichtlich ihrer akanthogenen Wirkung getestet. 1.) Schon um 1900 stellte Hodora (30, 31) fest, daß durch Auftragen von 1 %igem Chrysarobin auf die Flankenhaut des Meerschweinchens neben entzündlichen Reizerscheinungen eine Verdickung der Epidermis auftrat. Gaudin (19) bestätigte in seinen Versuchen die akanthogene Wirkung des 1 %igen Chrysarobin. Nach zweimaliger Applikation stellte er eine deutliche Leukozyteninfiltration unter dem Str. corneum fest, nach dreimaliger Applikation traten eine Epidermisverbreiterung und eine Steigerung der Mitoseaktivität im Str. basale auf. Erstaunlicherweise blieb dieser Befund nach 30 Applikationen unverändert. Chrysarobin 1 %ig

zeigte auch eine mäßige Akanthose und Steigerung der Mitoseaktivität nach dreimaliger Applikation, die entzündlichen Erscheinungen blieben jedoch aus.

2.) Brun, Bujard und Jadassohn (7) applizierten aliphatische Säuren und Alkohole auf die Flanke des Meerschweinchens. Sie konnten zeigen, daß die akanthogene Wirkung dieser Substanzen abhängig ist von der chemischen Struktur: Länge der Kette, Anzahl der Doppelbindungen und Säuregrad der Substanz. So steigt bei ungesättigten Fettsäuren und Alkoholen die akanthogene Wirkung progressiv mit der Länge der Kette. Gesättigte Alkohole rufen keine Akanthose hervor, gesättigte Säuren wirken schwach akanthogen.

3.) Butcher (11) wies die akanthogene Wirkung von fettigen Substanzen im Tierexperiment nach. Wollfett (hydriert und unhydriert) zeigte nur einen geringen Effekt. Chloroform, Stearinsäure und Rizinusöl verursachten eine mittelstarke Akanthose. Olivenöl und Mineralöl bewirkten eine starke Epidermisverbreiterung.

4.) Bujard, Brun, Jadassohn und Paillard (8, 9) applizierten auf die Zitze des männlichen Meerschweinchens pure und verdünnte Kohlenwasserstoffe der Fettsäurereihe $C_5 - C_{18}$. Unter der Behandlung mit den puren Substanzen traten Akanthose, Mitosestimulierung und Nekrose auf. Im verdünnten Zustande bewirkten diese Stoffe sogar einen stärkeren Mitoseschub; die Nekrose blieb aus. In gleicher Weise verhielten sich Alkohole und Aldehyde. Die Autoren schlossen daraus, daß zwischen den physikalisch-chemischen Eigenschaften der Substanzen einerseits und ihrer biologischen Wirkung andererseits eine Diskordanz besteht, da nämlich die verdünnten Substanzen eine stärkere Mitosestimulierung hervorrufen als die konzentrierten.

5.) Viele Autoren, besonders Berres, Höfs, Tunger und Schaaf (1, 2, 3, 32, 42, 43, 45, 46), prüften Salben und Salben-
grundlagen auf ihre akanthogene Wirkung. Sie glaubten, aus

dem Grad der Akanthose einen Anhalt für die Hautverträglichkeit der getesteten Substanzen gewinnen zu können. Berres (1) fand für die Flankenhaut des Meerschweinchens folgende Akanthosefaktoren:

	<u>AF</u>
Vaseline fl.	ca. 2
Vaseline alb.	ca. 3
Lanolin	ca. 1,2
Adeps benzoatus	ca. 3 - 4
Paraff. liquidum	ca. 2 - 3
Siliconpaste P	ca. 1

6.) Bei der Testung von Salben und Salbengrundlagen zeigte sich, daß die Epidermis unter der Applikation nicht nur mit einer Verbreiterung reagierte sondern in manchen Fällen entzündliche Reaktionen und eine Hyperkeratose aufwies. Berres (1) fand, daß mit zunehmendem akanthogenen Effekt einer Substanz in steigendem Maße entzündliche Nebenwirkungen auftreten, ein inter- und intrazelluläres Ödem im Str. spinosum, Hyperämie und perivaskuläre Rundzellinfiltrate im Corium.

Schaaf (45) dagegen wies nach, daß die akanthogene Wirkung von Substanzen nicht zwangsläufig mit einer entzündlichen Reizwirkung gekoppelt ist. Er testete 123 Substanzen (namentlich nicht aufgeführt in der Literatur), die z.T. als Salbengrundlagen Verwendung finden. Er stellte bei Stoffen, die einen AF > 3,2 aufweisen, noch in 30,4 % der Fälle keinerlei entzündliche Nebenwirkungen fest. Schaaf (45) zieht daraus den Schluß, daß eine Akanthose als Initialsymptom oder als Begleiterscheinung einer entzündlichen Reizwirkung auf die Haut aufgefaßt werden muß, daß sie aber in einem Teil der Fälle eine solitäre Hauterscheinung darstellt, ohne Ausdruck einer Entzündung zu sein. - Höfs und Tunger (32) fanden, daß die akanthogene und hyperkeratotische Wirkung einer Substanz ebenfalls nicht streng miteinander gekoppelt auftreten. Sie stellten für die Beziehung zwischen Akanthose und Hyperkeratose folgende Tabelle auf:

	Akanthose	Hyperkeratose
Unguentum Lanette	stark	gering
Vaselinum flav.	stark	sehr stark
Vaseletta	gering	sehr stark
Lanolin	mäßig	keine
Silikonsalbe S4A6	mäßig	keine

D Experimentelle Akanthose durch physikalische Reize

1.) Gaudin (19) stellte fest, daß alleine durch Reiben an der Flankenhaut des Meerschweinchens eine leichte Akanthose und eine Erhöhung der Mitoserate hervorgerufen wird.

2.) Heite, Ulrich und Hirte (26, 27) untersuchten die Wirkung von Röntgen- und Grenzstrahlen an der Flanke des Meerschweinchens. Sie bestrahlten an 4 aufeinanderfolgenden Tagen Hautpartien mit 200 r bzw. 2000 r. Am 5. Tage stellten sie eine Verbreiterung der Epidermis auf ca. das Doppelte fest; zwischen dem 16. und 23. Tag hatte die Akanthose ein Maximum (AF = 4) erreicht; dann erfolgte der Rückgang der Epidermisdicke, und am 64. Tage nach der Bestrahlung war keine Akanthose mehr nachweisbar.

Die mit 200 r bestrahlte Haut verhielt sich grundsätzlich wie die mit 2000 r bestrahlte. Die höhere Strahlendosis bewirkte lediglich eine etwas stärkere Epidermisverbreiterung. -

Grenzstrahlen wirkten nur sehr schwach akanthogen.

Die gleichen Autoren untersuchten den Einfluß der Fraktionierung dieser Strahlendosen. Bei Grenzstrahlen erwies sich die Fraktionierung als unbedeutend, dagegen bewirkte die fraktionierte Röntgenbestrahlung eine geringere Epidermisverbreiterung.

Zunächst erscheint die Tatsache, daß durch ionisierende Strahlen eine Akanthose entsteht, schwer verständlich, da die angewandten Strahlendosen die Zellproliferation stark reduzieren sollten. Heite und Ulrich (27) klärten die Art

der Röntgenakanthose auf. Sie fanden eine Vermehrung der Zellen im Str. spinosum, die Mitoserate aber lag in den bestrahlten Hautpartien erheblich niedriger als in der normalen Haut. Heite und Ulrich ziehen daraus den Schluß, daß die Röntgenakanthose eine reine Retentionsakanthose darstellt.

3.) Um die Frage zu klären, ob die Akanthosen, die durch viele Salben und Salbengrundlagen erzeugt werden, lediglich auf den abdeckenden Effekt dieser Substanzen zurückzuführen sind, oder auf einer Steigerung der Epidermopoese beruhen, applzierten Heite und Koch (28) für 48 Stunden eine luftdicht abschließende Kapsel auf die Meerschweinchenflanke. Anschließend bestimmten sie die Epidermisbreite, die Zellzahl im Str. spinosum auf einer bestimmten Fläche und die Mitoserate nach vorheriger Colchicin-Blockade. Sie verglichen die Werte mit denen der kontralateralen unabgedeckten Flankenhaut und fanden einen AF von 1,35. Die Zellen des Str. spinosum waren unter der Kapsel leicht vermehrt, dagegen lag die Mitoserate unter der Norm. Sie berechneten, daß die Akanthose nur zu 38 % auf die Zellvermehrung zurückzuführen ist und im wesentlichen durch Flüssigkeitsretention (blockierte Perspiratio insensibilis!) bewirkt wird. Da die Mitoserate unter der Kapsel niedriger war als die der unbehandelten Haut, müssen - so folgern Heite und Koch (28) - die Akanthose und die geringe Zellvermehrung alleine auf die abdeckende Wirkung der Kapsel zurückgeführt werden. Es tritt also eine Retentionsakanthose unter der Kapsel auf.

E "Akanthosetest"

Aufgrund des Parallelismus zwischen Akanthose und entzündlichen Reizerscheinungen, den Berres (1) im Tierexperiment bei der Testung von Salben und Salbengrundlagen aufdeckte, empfehlen Berres, Gross, Höfs, Tunger und Schaaf (1, 2, 3, 32, 42, 43, 44, 45) den "Akanthosetest" zur Prüfung von Salben und Salbengrundlagen auf ihre Hautverträglichkeit und dermatotherapeutische Verwendbarkeit.

Die Feststellung von Schaaf (45), daß nicht jede Akanthose mit entzündlichen Nebenwirkungen einhergeht, schränkt den Wert des "Akanthosetestes" ein.

Außerdem konnte Jadassohn (33) zeigen, daß eine Akanthose in manchen Fällen durchaus positiv zu bewerten ist. Die durch Oestrogene verdickte Epidermis der Meerschweinchenzitze zeigte nach anschließender Applikation von Chrysarobin keinerlei entzündliche Reaktionen, die an der normalen Haut nach Auftragen dieser Substanz immer auftreten.

Auch diese Befunde deuten darauf hin, daß der "Akanthosetest" nur einen bedingten Wert zur Prüfung von Salben und Salbengrundlagen auf ihre Hautverträglichkeit und dermatotherapeutische Verwendbarkeit hat.

Heite und Koch (28) verglichen die Akanthose, die durch Salben und Salbengrundlagen erzeugt wird, mit der "Kapselakanthose". Im ersten Falle findet man einen AF von 4 - 6 - 8, während unter der Kapsel nur eine sehr geringe Epidermisverbreiterung auftritt.

Außerdem fällt auf, daß Stoffe, die sicher etwa den gleichen abdeckenden Effekt auf die Epidermis entfalten, z.B. Siliconöl und Vaseline, eine sehr unterschiedliche akanthogene Wirkung zeigen. Siliconöl bewirkt nahezu keine Akanthose, Vaseline dagegen eine erhebliche.

Wie Berres (1) nachwies, braucht die Akanthose, die durch Salben und Salbengrundlagen entsteht, etwa 7 - 10 Tage bis zu ihrer vollen Entfaltung. Die "Kapselakanthose" ist bereits nach 48 Stunden voll ausgeprägt. Aus diesen erheblichen Unterschieden zwischen der "Kapselakanthose" und der durch Salbengrundlagen hervorgerufenen schließen Heite und Koch (28), daß die Salbenakanthose durch eine echte Reizwirkung und Stimulierung der Epidermopoese zustande kommt, also eine Proliferationsakanthose darstellt. Deshalb halten sie den "Akanthosetest" für eine brauchbare Testmethode für Salben und Salbengrundlagen, da offensichtlich der Abdeckeffekt eine sehr untergeordnete Rolle spielt. Käme nämlich die Akanthose lediglich durch den abdeckenden Effekt von Salbengrundlagen zustande, so würde im "Akanthosetest" eine sehr unspezifische physikalische Eigenschaft der aufgetragenen

Substanzen geprüft und damit der Wert des "Akanthosetestes" eingeschränkt. Heite, Ludwig und Plaut (25) betonen aber, daß der "Akanthosetest" ihrer Ansicht nach nur unter strenger Kritik und statistischer Nachprüfung verwendbar ist.

F Experimentelle Akanthose durch Oestrogene

1.) Da an der Zitze des graviden Tieres eine physiologische Akanthose bekannt ist, lag es nahe, Substanzen mit weiblichem Hormoncharakter hinsichtlich ihrer akanthogenen Wirkung an der Zitze zu prüfen.

Schon durch eine einmalige Applikation von Hormoestrol (2 γ /ccm) konnten Bujard, Jadassohn und Brun (10) eine Verlängerung der Zitze, einen Mitoseschub und eine Akanthose hervorrufen. Das Maximum der Epidermisverbreiterung (AF = 4 - 5) trat am 10. Tage nach der Applikation auf; es erfolgte ein langsamer Rückgang der Akanthose, die am 200. Tage nach der Applikation noch deutlich nachweisbar war.

2.) Golay (22) untersuchte die akanthogene Wirkung von Oestrogenen nach vorheriger Röntgenbestrahlung. An der mit 800 r vorbestrahlten Zitze erzeugte Oestrogen zwar eine Akanthose, jedoch blieben der ohne vorherige Bestrahlung zu erwartende Mitoseschub und die Zellvermehrung im Str. spinosum aus. Die Akanthose war die Folge eines intra- und interzellulären Ödems im Str. spinosum und lediglich durch Aufstau der Zellen zu erklären. Die Befunde stimmen mit denen von Heite und Ulrich (27) überein; diese Autoren fanden nach Röntgenbestrahlung ebenfalls eine Akanthose bei Depression der Mitoserate. Röntgenstrahlen schwächen also die epidermopoetische Aktivität so stark, daß nachfolgend aufgetragene Substanzen, die in der Regel einen starken Wachstumsreiz auf die Epidermis ausüben, diese Wirkung nicht mehr entfalten können. Sie wirken nur noch reizend und verursachen ein intra- und interzelluläres Odem im Str. spinosum.

3.) Hormoestrol bewirkt an der Flankenhaut im Gegensatz zur Zitzenhaut fast keine Akanthose, wie Bujard, Jadassohn und Brun (10) zeigen konnten. Die unterschiedliche Wirkung von Substanzen mit und ohne Hormoncharakter an der Flanken- bzw. Zitzenhaut wird aus einer Gegenüberstellung von Bujard, Jadassohn und Brun (10) deutlich:

	<u>Flanke</u>	<u>Zitze</u>
	AF	AF
Kontrolle	1	1
gelbe Vaseline	2,4	1,6
Chrysarobin 1 %	4,6	1,6
Erucasäure 5 % in Äthanol	4,3	1,7
Hormoestrol 2γ/ccm	1,3	5,0
Oestron 2γ/ccm	1,2	4,3

Der Grund für das unterschiedliche Verhalten von Flanke und Zitze unter der Applikation von gelber Vaseline, Chrysarobin und Erucasäure kann vielleicht im Dickenunterschied der Epidermis an der Flanke und Zitze gesehen werden. Die Epidermis der Zitze ist normalerweise doppelt so dick wie die der Flanke. Wie Jadassohn (33) zeigte, schützt eine Akanthose vor höheren Reizqualitäten. Wahrscheinlich setzt die physiologische Akanthose der Zitze die Ansprechbarkeit für die genannten Substanzen stark herab.

Oestrogene entfalten nach diesen Ergebnissen eine spezifisch dermatotrope Wirkung auf die Zitze. Aufgrund der Oestrogensensibilität der Zitze empfehlen Dunaif, Finerty, Jadassohn und Scheaf (16, 33, 34, 44, 46) den "Akanthosetest" an der Zitze zur Festung der Wirksamkeit weiblicher Sexualhormone.

Die durch Stoffe mit und ohne Hormoncharakter an der Zitzen- bzw. Flankenhaut hervorgerufene Akanthose ist nicht nur unterschiedlich stark ausgeprägt sondern weist auch Unterschiede in der Entstehung und Rückbildung auf. Scheaf (45) zeigte: An Flanke und Zitze tritt durch Applikation von Stoffen ohne Hormoncharakter das Maximum der Mitoseaktivität

einen Tag nach der Applikation in Erscheinung. Die Akanthose erreicht am 5. Tage ihren höchsten Wert; am 15. Tage sind Akanthose und Mitoseschub nicht mehr nachweisbar.

Oestrogen bewirkt an der Zitze einen Tag nach der Applikation ebenfalls ein Maximum der Mitoseaktivität; die Akanthose erreicht aber erst am 10. Tage ihren höchsten Wert und bildet sich sehr langsam zurück. Sie ist am 200. Tage nach der Applikation noch deutlich nachzuweisen.

G Prolongierte Applikation von akanthogenen Substanzen

Schaaf (45) untersuchte das Verhalten der Epidermis unter mehrmaliger Applikation akanthogener Substanzen. Er wies nach, daß die Flankenhaut bei prolongiertem Auftragen einer Substanz ohne Hormoncharakter keine Gewöhnung zeigt. Das Reaktionsvermögen der Epidermis bleibt bestehen.

Die Zitze dagegen zeigt nach dreimaliger Applikation von Farnesol oder Geraniol keine Steigerung der Mitoseaktivität. Es liegt also eine Gewöhnung an Substanzen ohne Hormoncharakter vor. Erst durch Auftragen von Oestrogen auf die durch die vorhergenannten Substanzen akanthotische Zitze erfolgt ein neuer Mitoseschub. Schaaf (45) schließt daraus, daß das Zitzenepithel ein spezifisch oestrogensensibles Gewebe darstellt.

H Konzentrationsabhängigkeit

Schaaf (45) stellte in seinen Versuchen eine Beziehung zwischen akanthogener Wirkung und Konzentration der getesteten Substanz fest. Er unterscheidet eine Konzentrationsabhängigkeit I. Grades und eine Konzentrationsabhängigkeit II. Grades. Bei der Konzentrationsabhängigkeit I. Grades nimmt der Verbreiterungseffekt rasch ab oder verschwindet ganz, wenn die Applikationskonzentration des Stoffes gesenkt wird. Schaaf (45) bringt folgende Beispiele für eine Konzentrationsabhängigkeit I. Grades:

	<u>AF</u>
Petroleumfraktion (Sdp. 215-235°C) unverdünnt	4,7
30 % Petroleumfraktion in Siliconöl 9996/1000	1,2
50 % n-Heptylalkohol in Alkohol	2,9
10 % n-Heptylalkohol in Alkohol	1,1
20 % l-Citronnelol in Alkohol	5,6
4 % l-Citronnelol in Alkohol	1,1
u.a.	

Bei der Konzentrationsabhängigkeit II. Grades tritt ein eng limitierter Wirkungsbereich einer Substanz in Erscheinung: ober- und unterhalb einer bestimmten Konzentration liegt der Verbreiterungseffekt wesentlich niedriger. Schaaf (45) bringt folgende Beispiele für eine Konzentrationsabhängigkeit II. Grades:

	<u>AF</u>
Grundlage A allein	1,9
0,1 % Steroid in " "	1,6
0,25 % " " " "	2,4
1,0 % " " " "	1,6
Grundlage B allein	1,8
0,1 % Steroid in " "	1,6
0,25 % " " " "	2,5
1,0 % " " " "	1,4

I Experimentelle Akanthose durch nicht lokale Einwirkung von Reizen

Studer und Frey (53) konnten durch Injektion von 50 000 I.E. Vitamin A an vier aufeinanderfolgenden Tagen bei Ratten eine deutliche Epidermisverbreiterung und einen Mitoseschub auslösen. Der gleiche Effekt wurde bei Ratten beiderlei

Geschlechtes durch tägliche Injektion von 80 mg Testosteronpropionat pro kg Körpergewicht an vier Tagen erzielt.

K Reduzierung der Epidermisdicke

1.) Bisher wurden nur Substanzen und Maßnahmen erwähnt, die eine Verbreiterung der Epidermis bewirken. Es gibt aber auch Substanzen, die einen entgegengesetzten Effekt zeigen.

Meier, Gross und Desaulles (37) stellen fest, daß die Mitoseaktivität in der Epidermis durch Cortison gehemmt wird.

Studer und Frey (53) untersuchten die Wirkung von Cortison an der Rattenhaut. Nach i.m.-Injektion von 80 mg Cortison pro kg Körpergewicht an vier aufeinanderfolgenden Tagen wurde die Epidermisdicke auf ca. $\frac{1}{3}$ reduziert. Die Mitoseaktivität war stark verringert. Die gleichen Autoren versuchten, Akanthosen durch Cortison zu beeinflussen. Gleichzeitig mit Vitamin A (50 000 I.E. i.m.) bzw. Testosteronpropionat (80 mg/kg Körpergewicht i.m.), das sie an vier aufeinanderfolgenden Tagen verabreichten, injizierten sie täglich 80 mg Cortison pro kg Körpergewicht. Die ohne Cortison zu erwartenden mittelstarken Akanthosen und Mitoseschübe wurden nicht nur verhindert, sondern es ergaben sich Werte, die unter denen der normalen Haut lagen.

Studer und Frey (53) fanden folgende Werte:

	Epidermis= dicke (μ)	Mitosen nach Colchicin-Blok- cade pro 1 cm Schnittlänge
Normale Haut	17,6	13
Vitamin A (50 000 I.E.)	24,0	20
Testosteronpropionat (80 mg/kg Körpergewicht)	31,5	55
Vitamin A + Cortison (80 mg/kg Körpergewicht)	13,4	5
Testosteronpropionat + Cortison (80 mg/kg Körpergewicht)	13,2	22

Studer und Frey klärten auch den Angriffsort des Cortison. Sie fanden, daß in den ersten Tagen nach der i.m.-Injektion von Cortison die Epidermis stark in ihrer Dicke reduziert wurde, dagegen nahm das Corium zunächst an dieser Entwicklung nicht teil. Erst zu einem späteren Zeitpunkt wurde das Corium in die Reduktionsvorgänge mit einbezogen. Aus diesen Ergebnissen schließen die Autoren, daß das Cortison nicht nur - wie allgemein anerkannt - eine Wirkung auf mesenchymale Gewebe entfaltet, sondern auch ektodermal - epitheliale Gewebsformationen zu beeinflussen vermag. Heite und Rommel (24) fanden, daß auch die Flankenhaut des Meerschweinchens nach intracutaner Injektion von Hydrocortison und nach subcutaner Injektion - mit generalisierter resorptiver Wirkung - eine signifikante Verringerung der Epidermisbreite und eine Mitosedepression zeigte. In gleicher Weise wurde die Epidermisdicke nach Auftragen einer Hydrocortison-Vaseline-Salbe verringert. Eine durch 1000 r Röntgenbestrahlung erzeugte Akanthose konnte durch Hydrocortison nicht nennenswert beeinflusst werden.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß Steroide mit Glucocorticoideffekt auf die normale Haut primär atrophisierend wirken. Gegenüber leichten Akanthosen zeigen diese Substanzen einen guten antiakanthotischen Effekt; von starken Akanthosen wird allerdings die Wirkung dieser Hormone "überrollt".

2.) Dunaif und Finerty (16) untersuchten an praematuren Ratten den Einfluß der Ovariektomie auf die Epidermisdicke der Flanke. Sie fanden eine Verringerung der Epidermisbreite und niedrige Mitosezahlen bei den ovarienlosen Tieren. Gaben sie den Tieren nach der Ovariektomie kleine Mengen Oestrogen lokal oder subcutan, so blieben die Hautverdünnung und die Reduktion der Mitoserate aus, z.T. wurden sogar leichte Akanthosen festgestellt. Verabfolgten sie dagegen nach der Ovariektomie hohe Dosen Oestrogen, so trat eine starke Verdünnung der Epidermis mit Depression der Mitoserate ein.

Oestrogene zeigen also an der Flankenhaut der Ratte eine Konzentrationsabhängigkeit II. Grades nach Schaaf (45); die akanthogene Wirkung beschränkt sich auf einen engen , niedrigen Konzentrationsbereich.

L. Teere

1.) Verschiedene Teere und teerartige Substanzen spielen in der Dermatotherapie eine große Rolle. Neben dem Steinkohlenteer finden vor allem Holzteere und Schieferteere Anwendung.

Der Steinkohlenteer fällt als Destillat bei der Steinkohlenverarbeitung an. Seine Zusammensetzung und Hautverträglichkeit wechseln erheblich mit der Art des Ausgangsmaterials und der Gewinnungstemperatur. Bei hohen Temperaturen anfallender Teer gilt allgemein als besser hautverträglich als der bei niedrigerer Temperatur aufgefangene (13, 14, 47).

Je nach Siedepunkt werden im Steinkohlenteer fünf verschiedene "Ölfractionen" unterschieden.

Von den Holzteeren, denen allgemein eine etwas geringere Wirkung auf bestimmte Dermatosen zugeschrieben wird, muß vor allem der Birkenholzteer (Pix betulina) erwähnt werden. Nach Schneider und Ruther (47) sollen seine Nebenwirkungen, insbesondere die UV-Sensibilisierung, geringer sein als beim Steinkohlenteer. Er ist gut fettlöslich; seine wirksamen Bestandteile sind:

Terpene
Guajacol
Pyrogallol
Brenzkatechin.

Tumenolammonium ist das Ammoniumsalz eines Schieferölsulfonates aus den besonders schwefelarmen Schiefern von Messel bei Darmstadt.

Ichthyol wird aus den schwefelreichen Schiefern von Seefeld gewonnen. Diese Schieferöle sind fett - und wasserlöslich. Durch den hohen Gehalt an ungesättigten Bestandteilen wirken sie reduzierend.

2.) Teere und Ammoniumsalze der Schieferöle finden bevorzugt bei chronisch entzündlichen, mit Lichenifikation einhergehenden Dermatosen therapeutische Anwendung. Der ganze Formenkreis des Ekzems, Neurodermitis diffusa, Lichen ohron. simplex (Vidal), Lichen ruber und Psoriasis stellen häufig mit Teeren behandelte Hauterkrankungen dar. Meist werden die Teere und teerartigen Substanzen in verdünnter Konzentration aufgetragen. Lediglich bei starker Lichenifikation greift man zum reinen Steinkohlenteer. Zur Demarkierung von Furunkeln wird Ichthyol pur aufgetragen. Bei Dermatomykosen sind Teere beliebte Therapeutica (12, 13, 14, 36, 38, 47, 49, 50, 51, 54).

3.) Alle Teere und Schieferöle haben ähnliche dermatotrope Wirkungen, was auch aus ihrem therapeutischen Spektrum hervorgeht. Bedenkt man die komplizierte, reichhaltige Zusammensetzung dieser Substanzen, so wird verständlich, daß sie die Haut in verschiedenster Weise beeinflussen. Allgemein anerkannte Wirkungen (12, 13, 14, 36, 47, 51) sind:

- Anregung der Verhornungsvorgänge,
- Erweichung der Hornschicht,
- Verminderung der Schuppenbildung,
- Hemmung des Wachstums der Stachelzellen,
- Verengung oder Verschließung von Lymphbahnen der Oberhaut,
- Austrocknung,
- energische Adstringierung der Papillargefäße,
- Reduzierung von entzündlichen Infiltrationen,
- Verminderung des Juckreizes und Förderung der Heilungsvorgänge.

Den Kohlenwasserstoffen der Benzol-, Naphthalin- und Anthrazenreihe werden besonders antiphlogistische Eigenschaften zugeschrieben.

Eine Teerbehandlung, zumal wenn sie mit höheren Konzentrationen durchgeführt wird, zeigt manchmal unerwünschte Nebenwirkungen. Zu nennen sind besonders: Photosensibilisierung, Teerakne und Nierenschäden, die auf Resorption von Teerbestandteilen zurückzuführen sind.

Die cancerogene Wirkung der Teere braucht nach Übereinstimmung der meisten Autoren bei der üblichen Anwendung nicht befürchtet zu werden.

II FRAGESTELLUNG

Die meisten Dermatosen, die bevorzugt mit Teeren und teerartigen Substanzen behandelt werden, gehen mit einer Akanthose einher. In dieser Arbeit soll das Verhalten einer tierexperimentell erzeugten Akanthose nach Absetzen der akanthogenen Substanz und der Einfluß von Teeren auf die akanthotische Epidermis untersucht werden.

Dazu war es notwendig, von einer Epidermisverbreiterung auszugehen, die einerseits stark ausgeprägt war, andererseits lange Zeit anhielt. Diesen Anforderungen wird die Akanthose, die durch Oestrogen an der Meerschweinchenzitze erzeugt werden kann, in idealer Weise gerecht, wie Bujard, Jadassohn und Brun (10) zeigen konnten.

III MATERIAL UND METHODE

Versuch I:

An der Zitze des weiblichen Meerschweinchens wird mit Oestradiol eine Akanthose erzeugt und das Verhalten der Akanthose nach Absetzen der akanthogenen Substanz über 30 Tage verfolgt.

Versuch II:

An der Zitze des weiblichen Meerschweinchens wird mit Oestradiol eine Akanthose erzeugt und die akanthotische Zitze mit Tumenolammonium 100%ig behandelt.

Versuch III:

An der Zitze des weiblichen Meerschweinchens wird mit Oestradiol eine Akanthose erzeugt und die akanthotische Zitze mit Tumenolammonium 10%ig in Carbowachs "400" behandelt.

Versuch IV:

An der Zitze des weiblichen Meerschweinchens wird mit Oestradiol eine Akanthose erzeugt und die akanthotische Zitze mit Pix betulina 100%ig behandelt.

Versuch V:

An der Zitze des weiblichen Meerschweinchens wird mit Oestradiol eine Akanthose erzeugt und die akanthotische Zitze mit Pix betulina 10%ig in Carbowachs "400" behandelt.

Zur Beurteilung der normalen Rückbildungsvorgänge der Akanthose an der Zitze und zur Beurteilung der Teerwirkung auf die Epidermisverbreiterung sollen an den behandelten und zum Vergleich an den Kontrollzitzen folgende Befunde erhoben werden:

1. Epidermisdicke
2. Dicke des Str. corneum
3. Zellagenzahl des Str. granulosum
4. Zellagenzahl des Str. spinosum
5. Mitoserate im Str. basale und unteren Str. spinosum ohne vorherige Colchicin-Blockade
6. Entzündliche Veränderungen in der Epidermis und im Corium

Der Verlauf soll so lange verfolgt werden, bis nach Absetzen der Teerapplikation das histologische Bild der mit Teer behandelten Zitze mit dem der Kontrollen übereinstimmt, dies ist 30 Tage nach Beginn der Teerapplikation der Fall.

▲ Erzeugung der Akanthose

Es wurden nur weibliche Meerschweinchen verwandt mit einem durchschnittlichen Gewicht von 200 g. Nachdem sich die Tiere an Stall und Futter gewöhnt hatten, wurde die Umgebung bei der Zitzen vorsichtig mit einem elektrischen Rasiergerät von Haaren befreit. Anschließend wurden die Tiere gewogen, um bei späteren Gewichtskontrollen ein Anzeichen für das Wohlbefinden der Tiere zu haben. Wir setzten jeweils drei Meerschweinchen in einen Stall, da je drei Tiere in gleicher Weise behandelt werden sollten. Um bei der Rasur eventuell entstandene kleine Verletzungen der Epidermis abheilen zu lassen, begann die Oestradiolbehandlung erst 24 Stunden später. In Anlehnung an Bujard, Brun und Jadassohn (9, 10) verwandten wir eine Oestradiollösung 2 γ /ccm in Azeton.

Die Tiere wurden im Nacken gefaßt und mit dem Bauch nach oben gewendet. Der mit einem Fingerling überzogene Zeigefinger wurde einmal in die Oestradiollösung getaucht und die an ihm haftende Flüssigkeit für eine halbe Minute unter leichtem Druck in die linke Zitze eingerieben. Anschließend wurde die rechte Zitze als Kontrolle eine halbe Minute mit dem Fingerling gerieben, jedoch ohne Oestradiollösung. Neun Tage lang wurden die Tiere täglich einmal

dieser Behandlung unterzogen. Nach Jadassohn ist bei dieser Versuchsanordnung am 10. Tage mit einer maximalen Akanthose zu rechnen, die den Ausgang für unsere weiteren Versuche darstellt.

In Versuch I wurde in beschriebener Weise bei 21 Meerschweinchen eine Akanthose an einer Zitze erzeugt. Vom 10. Tage an wurden die Tiere keiner weiteren Behandlung unterzogen. Im Verlauf der nun folgenden 30 Tage wurde der Rückgang der Akanthose beobachtet. Zu dem Zweck entnahmen wir am: 10., 11., 12., 19., 21., 26. und 40. Tage nach Beginn der Oestradiolbehandlung von je drei Tieren die mit Oestradiol behandelte linke Zitze und die nur einer Reibung unterzogene, entsprechende rechte Zitze.

B Einfluß von Teerzubereitungen auf die Zitzen-Akanthose

In Versuch II bis V wurde in der beschriebenen Weise bei 18 Meerschweinchen pro Versuch eine Oestrogen-Akanthose beider Zitzen erzeugt. Vom 10. Versuchstag an, also einen Tag nach Absetzen der Oestradiolbehandlung, wurde die linke Zitze für 8 Tage täglich mit Teer behandelt. Im einzelnen fanden folgende Teere Anwendung:

Versuch II: Tumenolammonium 100%ig

Versuch III: Tumenolammonium 10%ig in Carbowachs "400"

Versuch IV: Pix betulina 100%ig

Versuch V: Pix betulina 10%ig in Carbowachs "400".

Der mit einem Fingerling geschützte Zeigefinger wurde in den entsprechenden Teer getaucht und der an ihm haftende Tropfen für eine halbe Minute unter leichtem Druck in die linke Zitze eingerieben. Anschließend rieben wir die rechte Zitze eine halbe Minute lang ohne Teer.

Unter und nach der Teerbehandlung sollte das Verhalten der akanthotischen Zitzen untersucht werden. Wir entnahmen zu dem Zweck beide Zitzen von je drei Tieren an folgenden Tagen: 1., 2., 9., 11., 16. und 30. Tag nach Beginn der Teerapplikation.

C Entnahme der Zitzen und histologische Verarbeitung der Exzidate

An den im einzelnen angegebenen Tagen wurden je drei in vollkommen gleicher Weise behandelte Tiere getötet. Wir schnitten die behandelte und unbehandelte Zitze jedes Tieres samt Areola vorsichtig aus der Bauchhaut aus und klebten den Hautlappen auf ein Stück Pappe auf. Zu beachten waren ein sorgfältiges Ausspannen der Exzidate und die vorsichtige Aufrichtung der Zitze für die spätere Schnitttechnik. Die Präparate wurden 24 Stunden in 10%igem Formalin fixiert und nach der üblichen histologischen Methode weiterverarbeitet.

Für sämtliche histologischen Schnitte wurde das gleiche Mikrotom und eine Schnittdicke von 7μ gewählt. Die Schnittrichtung erfolgte in Längsrichtung der Zitzenachse. Pro Zitze, also von jeder behandelten und von jeder Kontrollzitze, wurden 4 Stufenschnitte im Abstand von ca. 100μ angefertigt. Die Präparate wurden dann in üblicher Weise mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt.

D Auswertung der Präparate

1.) Okularmikrometrisch wurde zunächst die Epidermisbreite (senkrechter Abstand zwischen Str. basale und Str. granulosum einschließlich) des behandelten und unbehandelten Präparates bestimmt. An jedem der vier Stufenschnitte wurden 10 Messungen durchgeführt, und zwar nur an der Zitze selbst und an gerade geschnittenen Stellen, die an dem senkrechten Verlauf der Epidermispapillen zur Oberfläche erkennbar sind. Insgesamt erhielten wir also pro Zitze 40 Einzelwerte, von denen ein Mittelwert gewonnen wurde. (Nach Heite und Ritter (29) hätten schon 25 Einzelmessungen zu einem statistisch signifikanten Durchschnittswert der Epidermisbreite geführt).

Da die Messungen an Stufenschnitten durchgeführt wurden, ist die Gewähr gegeben, daß jeder Wert von einer anderen Zitzenstelle stammt.

Die so ermittelten Durchschnittswerte der Epidermisdicke von behandelter und unbehandelter Zitze wurden dividiert. In Versuch I wurde der Quotient als Akanthosefaktor (AF) bezeichnet:

$$AF = \frac{\text{Mittelwert der Epidermisdicke der mit Oestradiol behandelten Zitze}}{\text{Mittelwert der Epidermisdicke der ohne Oestradiol geriebenen Zitze}}$$

Die Bezeichnung Akanthosefaktor ist den Fällen vorbehalten, in denen akanthotische Haut normaler Haut gegenübergestellt wird. Da wir aber in den Teerversuchen von einer Akanthose beider Zitzen ausgehen und diese zu beeinflussen versuchen, sprechen wir in Versuch II bis V besser von einem Akanthose-Variationsfaktor (AVF).

In Versuch II bis V ist unter AVF zu verstehen:

$$AVF = \frac{\text{Mittelwert der Epidermisdicke der mit Teer behandelten Zitze}}{\text{Mittelwert der Epidermisdicke der nur mit Oestradiol behandelten Zitze}}$$

2.) Eine exakte okularmikrometrische Messung des Str. corneum war nicht möglich. Die histologische Aufarbeitung führte an vielen Stellen zu Artefakten, wie Abhebung des Str. corneum vom Str. granulosum, Aufsplitterungen und z.T. völligem Fehlen dieser Schicht. Wir mußten uns mit einer mehr überschlägigen Messung begnügen und wählten folgende Charakterisierung:

- + = Schichtdicke des Str. corneum an der unbehandelten Meerschweinchenzitze
- ++ = ca. doppelte Dicke des normalen Str. corneum
- +++ = " dreifache " " " " " "

3.) Zählung der Zellagen des Str. granulosum.

4.) Zählung der Zellagen des Str. spinosum.

5.) Die Mitosezahl wurde nicht nach vorheriger Colchicin-Blockade (Dustin-Reaktion) bestimmt und liegt verständlicherweise niedriger als von vielen Autoren (Jadassohn u.a.) beschrieben, die 9 Stunden vor der Entnahme Colchicin spritzten. Wir zählten die "spontanen" Mitosefiguren in 10 Gesichtsfeldern bei 270-facher Vergrößerung und kamen zu folgender Einteilung:

X = 0 - 2 Mitosen

XX = 3 - 5 "

XXX = mehr als 5 Mitosen.

6.) Beurteilung des histologischen Bildes.

Tabelle I

Oestradiol

+ = Dicke des normalen Str.corneum
 ++ = doppelte Dicke des normalen Str. corn.
 +++ = dreifache Dicke des normalen Str. corn.

X = 0-2 Mitosen
 XX = 3-5 Mitosen
 XXX = mehr als 5 Mitosen

jeweils pro 10
 Gesichtsfelder bei
 270-facher Vergröß.

Nr.	Tier	AF	Mit Oestradiol behandelte Zitzen				Kontrollen			
			Zellagen des Str. spinos.	Zellagen des Str. gran.	Dicke des Str. corn.	Mitosen im Str. basale	Zellagen des Str. spinos.	Zellagen des Str. gran.	Dicke des Str. corn.	Mitosen im Str. basale
0.	1	2,62	12-16	3-4	++	XXX	4-5	1-2	+	X
	2	2,92	12-14	2-4	++	XXX	3-5	1-3	+	X
	3	3,80	14-18	2-4	++	XXX	4-5	1-2	+	X
Mittelwerte		3,11	12-16	2-4	++	XXX	4-5	1-2	+	X
1.	4	2,94	10-14	2-3	++	XXX	2-4	1-2	+	X
	5	2,72	12-14	2-4	++	XXX	3-5	1-2	+	X
	6	2,74	12-14	2-3	++	XXX	4-6	1-2	+	X
Mittelwerte		2,80	12-14	2-3	++	XXX	4-5	1-2	+	X
2.	7	2,21	10-12	2-3	++	XXX	3-5	1-2	+	X
	8	2,62	10-12	2-3	+	XX	4-5	1-2	+	X
	9	2,85	10-14	2-3	++	XXX	3-5	1-2	+	X
Mittelwerte		2,56	10-14	2-3	++	XXX	3-5	1-2	+	X
3.	10	2,28	8-10	2-3	++	XXX	4-5	1-2	+	X
	11	2,07	8-10	1-3	+	XX	4-5	1-2	+	X
	12	1,65	6-10	1-3	+	XX	4-6	1-2	+	X
Mittelwerte		2,00	8-10	1-3	+	XX	4-5	1-2	+	X
4.	13	1,77	6-10	1-2	+	XX	3-5	1-2	+	X
	14	1,93	8-10	2-3	++	XX	4-5	1-2	+	X
	15	1,79	8-10	1-2	+	XX	4-5	1-2	+	X
Mittelwerte		1,83	8-10	1-2	+	XX	4-5	1-2	+	X
5.	16	1,81	6-8	1-2	+	X	4-5	1-2	+	X
	17	1,55	4-8	1-2	+	X	4-6	1-2	+	X
	18	1,65	6-8	1-2	+	X	3-5	1-2	+	X
Mittelwerte		1,67	6-8	1-2	+	X	4-5	1-2	+	X
6.	19	1,28	4-8	1-2	+	X	3-5	1-2	+	X
	20	1,43	4-8	1-2	+	X	4-5	1-2	+	X
	21	1,37	4-6	1-2	+	X	4-5	1-2	+	X
Mittelwerte		1,36	4-8	1-2	+	X	4-5	1-2	+	X

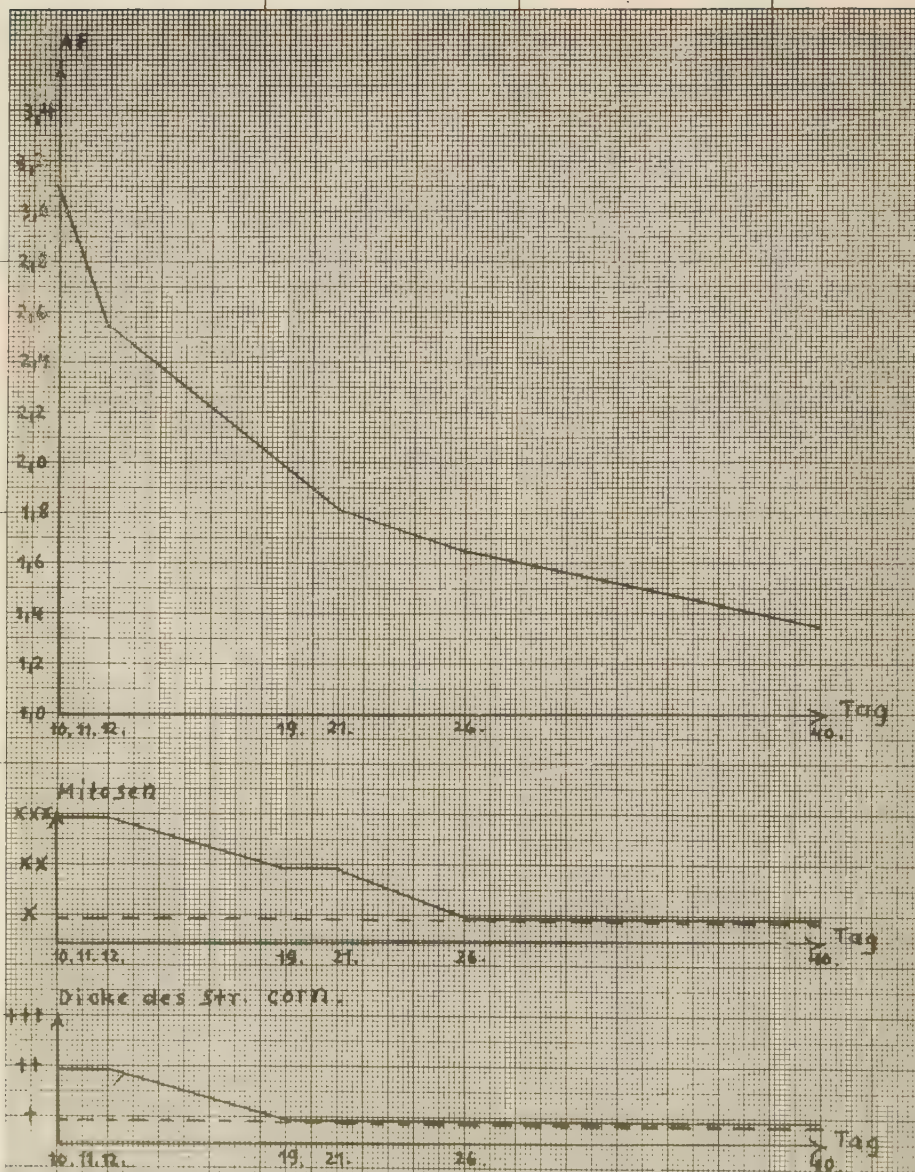


Abb.: I Oestradiol

— Mit. Oestradiol behandelte Zitzen
 --- Kontrollen

+ = Dicke des norm. Str. corn.
 ++ = doppelte Dicke des norm. Str. corn.
 +++ = dreifache Dicke des norm. Str. corn.
 x = 0-2 Mitosen
 xx = 3-5 Mitosen
 xxx = mehr als 5 Mitosen

{ jeweils pro 10 Gesichtsfelder

IV E R G E B N I S S E

Versuch I (Oestrogen-Akanthose)

10. Tag:

Zunächst sollen die Kontrollen beschrieben werden, die an 9 Tagen täglich ohne Oestradiol gerieben und am 10. Tage exzidiert wurden.

Das Stratum corneum ist z.T. vom Str. granulosum abgehoben (Artefakt), es ist intensiv rot gefärbt, vollkommen verhornt und zeigt einen lockeren lamellären Aufbau. Einzelne Hornschüppchen liegen lose über dieser Schicht.

Das Stratum lucidum, das bei der menschlichen Haut auf diese Schicht folgt, fehlt beim Meerschweinchen. An das Str. corneum schließt sich das 1 - 2 schichtige

Stratum granulosum an. Es weist große polygonale, z.T. langgestreckte Zellen auf, die dicht mit groben, tiefblauen Granula angefüllt sind. Zellgrenzen sind kaum erkennbar, Zellkerne nur vereinzelt zu sehen.

Das Stratum spinosum zeigt im oberen Bereich locker liegende, runde bis ovale Zellen, die mit ihren Längsachsen schräg zur Epidermisoberfläche stehen. Im unteren Bereich liegen die Zellen dichter gepackt, sie zeigen polygonale bis deutlich ovale Form und sind mit ihrer Längsachse nahezu senkrecht zur Epidermisoberfläche gelagert. Die teils eckigen, teils ovalen Zellkerne sind deutlich dunkel gefärbt. Sie zeigen an manchen Stellen eine retikuläre Innenstruktur mit deutlichen Nucleoli. Die Zellgrenzen sind unscharf; Interzellularbrücken sind nicht zu erkennen. Das Str. spinosum wird von etwa 4 - 5 Zellagen aufgebaut. Im unteren Drittel treten vereinzelt Mitosen auf.

Das Stratum basale wird von 1 - 2 Zellagen gebildet. Es weist große polygonale, z.T. zylindrische Zellen auf mit stark angefärbten, runden bis langgestreckten Zellkernen. Die Zellen zeigen, je nach Farbe des Tieres, sehr unterschiedlichen Gehalt an Pigmentgranula. Vereinzelt sind Melanozyten zu sehen. Die Grenze zum Corium ist scharf.

Das Corium zeigt normale Bindegewebsstruktur mit gewellten, rotgefärbten Fasern, die längsovale bis spindelige Zellen einschneiden. Vereinzelt sind Capillaren sichtbar.

Die mit Oestradiol behandelte Zitze weist am 10. Tage, einen Tag nach Absetzen der Oestradiolapplikationen, folgendes Bild auf:

Im Vordergrund steht die Zunahme der Epidermisbreite. Der für diesen Tag errechnete mittlere AF betrug 3,11; siehe Tabelle I und Abb. I.

Das Stratum corneum zeigt gegenüber dem Kontrollpräparat die doppelte Dicke; es besteht also eine leichte Hyperkeratose.

Das Stratum granulosum weist 2 - 4 Zellagen auf. Die Zellen sind polygonal bis langgestreckt, nicht abgrenzbar und dicht angefüllt mit groben, tiefblauen Granula. Zellkerne sind nur spärlich zu sehen.

Das Stratum spinosum weist eine beachtliche Zunahme der Zellagen auf: von ca. 4 - 5 auf ca. 12 - 16. Die Zellen erscheinen stark vergrößert und haben gut erkennbare Zellgrenzen. Ein heller Plasmasaum umgibt die dunkelgefärbten deutlichen Zellkerne, die vielerorts an den Zellrand verlagert sind. Ein interzelluläres Ödem drängt die Zellen dieser Schicht auseinander. Interzellulärbrücken sind klar erkennbar.

Das Stratum basale zeigt eine Schicht großer zylindrischer Zellen, deren Längsachse senkrecht zur Epidermisoberfläche steht. Die Anzahl der sichtbaren Mitosen hat stark zugenommen. Die Zellgrenzen sind unscharf. Melanozyten und Pigmentgranula treten deutlich hervor. Die Grenze zum Corium ist unscharf.

Vom Corium aus ziehen Rundzellinfiltrate straßenförmig in die Epidermis. Das Corium ist beträchtlich capillar- und kernreicher geworden. Perivaskuläre Rundzellinfiltrate sind z.T. deutlich sichtbar.

Die Unterschiede zwischen der mit Oestradiol behandelten Zitze und der Kontrolle sind also am 10. Tage erheblich.

Zusammenfassend läßt sich sagen:

1. Die Epidermisverbreiterung ist beträchtlich,

AF = 3,11; siehe Tab. I und Abb. I.

Sie geht zurück auf eine Zellagenvermehrung im Str. spinosum, auf eine gesteigerte Mitoseaktivität im Str. basale und auf ein inter- und intrazelluläres Ödem im Str. spinosum.

2. Das Str. corneum hat gegenüber dem unbehandelten Präparat die doppelte Dicke angenommen; da gleichzeitig

3. das Str. granulosum eine erhöhte Zellagenzahl aufweist, haben wir das Bild einer Proliferationshyperkeratose vor uns.

4. Die stärkste Vermehrung der Zellagen finden wir im Str. spinosum; da gleichzeitig

5. die Mitoseaktivität im Str. basale auf ca. das Dreifache gegenüber dem unbehandelten Präparat gestiegen ist, dürfen wir mit Recht von einer starken Proliferationsakanthose sprechen.

6. Oestradiol bewirkt an der Meerschweinchenzitze außer einer Akanthose entzündliche Erscheinungen, ein intra- und interzelluläres Ödem im Str. spinosum, straßenförmige Infiltrationen vom Corium aus in die Epidermis und Anzeichen einer Hyperämie mit perivaskulären Rundzellinfiltraten im Corium.

Makroskopisch war am 10. Tage eine deutliche Verlängerung und Dickenzunahme der mit Oestradiol behandelten Zitze festzustellen.

Die Behandlung wurde von allen Tieren gut vertragen; sie waren munter und nahmen an Gewicht zu.

Für die folgenden Versuchstage können wir uns auf die Beschreibung der mit Oestradiol behandelten Zitzen beschränken. Die Kontrollen wiesen keinen Unterschied zu dem am 10. Versuchstage erhobenen Befund auf.

11. Tag:

Die Epidermisbreite ist leicht zurückgegangen:

AF = 2,80; siehe Tabelle I und Abb. I.

Im übrigen bestehen keine wesentlichen Unterschiede zum

Befund vom 10. Tage. Lediglich das Ödem im Str. spinosum und die Anzahl der Zellagen dort sind leicht zurückgegangen, wodurch der Abfall des AF zu erklären ist.

12. Tag:

Drei Tage nach Absetzen der Oestradiolbehandlung:

Die am 11. Tage geschilderten Rückbildungsvorgänge sind etwas deutlicher geworden.

AF = 2,56, siehe Tabelle I und Abb. I.

19. Tag:

Zehn Tage nach Absetzen der Oestradiolbehandlung:

Ein beträchtlicher Rückgang der Epidermisbreite ist zu verzeichnen:

AF = 2,00, siehe Tabelle I und Abb. I.

Die Dicke des Str. corneum hat die Ausmaße der normalen Zitzenhaut angenommen, dagegen ist die Zellagenzahl im Str. granulosum stellenweise noch leicht erhöht.

Im Vordergrund stehen die Rückbildungsvorgänge im Str. spinosum; die Anzahl der Zellagen ist auf 8 - 10 abgesunken, das intrazelluläre Ödem ist nicht mehr nachweisbar, dagegen ist das interzelluläre Ödem noch leicht vorhanden. Die Mitoseaktivität ist gegenüber dem Kontrollpräparat noch erhöht.

Die Corium-Epidermisgrenze ist scharf, es fehlen die Infiltratstraßen. Perivaskuläre Rundzellinfiltrate sind im Corium noch leicht vorhanden.

21. Tag:

Die Epidermisbreite hat weiter abgenommen:

AF = 1,83, siehe Tabelle I und Abb. I.

Das Str. corneum hat die Dicke des Kontrollpräparates erreicht.

Das Str. granulosum zeigt 1 - 2 Zellagen.

Im Str. spinosum ist inzwischen auch das interzelluläre Ödem fast vollständig geschwunden; die Zellgrenzen sind - wie im unbehandelten Präparat - unscharf, Interzellularbrücken nicht mehr nachweisbar. Die Mitoseaktivität ist noch erhöht.

Im Corium sind keinerlei entzündliche Reaktionen mehr erkenn-

26. Tag:

17 Tage nach Absetzen der Oestradiolbehandlung:

Das histologische Bild entspricht dem der normalen Zitzenepidermis, außer der auch jetzt noch deutlichen Zellagenvermehrung im Str. spinosum.

AF = 1,67, siehe Tabelle I und Abb. I.

40. Tag:

Noch einen Monat nach Absetzen der Oestradiolbehandlung ist eine deutliche Akanthose festzustellen:

AF = 1,36, siehe Tabelle I und Abb. I.

Außer einer Zellagenvermehrung im Str. spinosum weist das Präparat keine Unterschiede zur Kontrolle auf.

Tabelle II

Turnenolammonium 100%

Tag	Tier	AVF	Mit Turnenolammon. 100% behandelte Zitzen				Kontrollen			
			Zellagen des Str. spinos.	Zellagen des Str. gran.	Dicke des Str. corn.	Mitosen im Str. basale	Zellagen des Str. spinos.	Zellagen des Str. gran.	Dicke des Str. corn.	Mitosen im Str. basale
1.	1	0,91	14-16	3-4	+++	XXX	16-18	2-3	++	XXX
	2	0,83	14-16	3-4	+++	XXX	14-18	2-3	++	XXX
	3	0,84	14-16	3-4	+++	XXX	14-18	2-3	++	XXX
Mittelwerte		0,86	14-16	3-4	+++	XXX	14-18	2-3	++	XXX
2.	4	0,89	12-14	3-4	+++	XXX	14-16	2-3	++	XXX
	5	0,85	12-14	3-4	+++	XXX	12-16	1-3	+	XXX
	6	0,88	12-14	3-4	+++	XXX	12-16	2-3	++	XXX
Mittelwerte		0,87	12-14	3-4	+++	XXX	12-16	2-3	++	XXX
9.	7	1,36	10-12	2-3	++	XXX	8-10	2-3	++	XX
	8	1,24	8-12	2-3	++	XX	8-10	1-2	+	XX
	9	1,40	10-14	3-4	+++	XXX	6-10	1-2	+	XX
Mittelwerte		1,33	10-12	2-3	++	XXX	8-10	1-2	+	XX
11.	10	1,24	8-12	2-3	++	XX	8-10	1-2	+	X
	11	1,23	8-12	2-3	++	XX	8-10	1-2	+	X
	12	0,92	8-10	1-3	+	XX	8-10	1-2	+	XX
Mittelwerte		1,13	8-12	2-3	++	XX	8-10	1-2	+	X
16.	13	1,02	8-10	2-3	++	XX	8-10	1-2	+	X
	14	0,97	6-8	1-2	+	X	6-8	1-2	+	X
	15	0,97	6-8	1-2	+	X	6-8	1-2	+	X
Mittelwerte		0,99	6-8	1-2	+	X	6-8	1-2	+	X
30.	16	0,95	4-6	1-2	+	X	4-6	1-2	+	X
	17	0,92	4-6	1-2	+	X	4-6	1-2	+	X
	18	0,96	4-6	1-2	+	X	4-6	1-2	+	X
Mittelwerte		0,94	4-6	1-2	+	X	4-6	1-2	+	X

Zeichenerklärung: siehe Tab. I

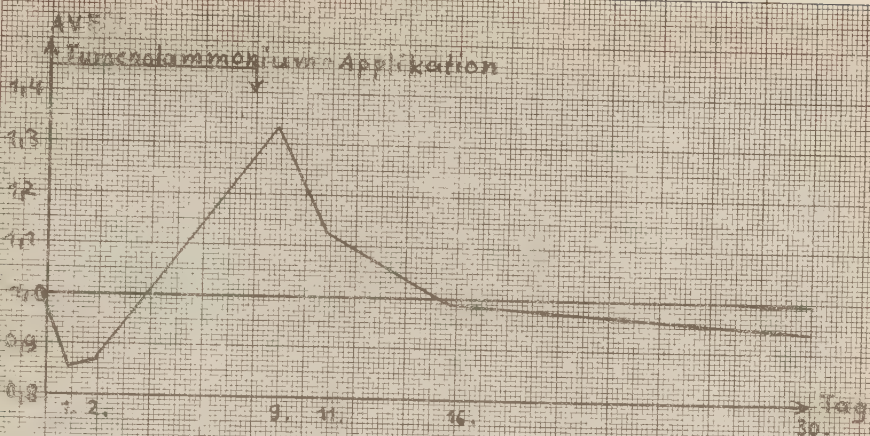


Abb.: II Tumencolammonium 100 %

— Mit Tumencolammonium behandelte Zitzen

- - - - - Kontrollen

Zeichenerklärung: Siehe Abb.: I

Versuch II (Der Einfluß von Tumenolammonium pur auf die Oestrogen-Akanthose der Meerschweinchenzitze)

In den Teerversuchen II bis V wird das histologische Bild der Kontrollen nicht nochmals geschildert, da diese Zitzen der gleichen Behandlung unterzogen wurden wie in Versuch I die linken - mit Oestradiol behandelten - Zitzen. Aus der nachfolgenden Übersicht können die Zusammenhänge zwischen den Kontrollen der Teerversuche und den entsprechenden Zitzen des Versuches I ersehen werden.

Für die Kontrollen gilt am:

1. Tage im Teerversuch	der Zustand vom	11. Tage in versuch I
2. " "	" " " "	12. " " "
9. " "	" " " "	19. " " "
11. " "	" " " "	21. " " "
16. " "	" " " "	26. " " "
30. " "	" " " "	40. " " "

1. Tag:

24 Stunden nach der ersten Applikation von Tumenolammonium 100%ig hat die Epidermisbreite der behandelten Zitze leicht abgenommen:

AVF = 0,86, siehe Tabelle II und Abb. II.

Das Str. corneum hat gegenüber dem Kontrollpräparat um etwa die Hälfte an Dicke zugenommen. Da gleichzeitig die Zellagen im Str. granulosum um etwa eine Schicht vermehrt sind, muß diesem Teer eine hyperkeratotische Wirkung zugeschrieben werden.

Im Str. spinosum ist die Anzahl der Zellagen leicht zurückgegangen.

Die Anzahl der Mitosen ist unverändert.

Die entzündlichen Erscheinungen, wie inter- und intrazelluläres Ödem im Str. spinosum, straßenförmige Infiltrationen vom Corium aus in die Epidermis und perivaskuläre Rundzellinfiltrate im Corium zeigen keinen Unterschied zu dem nicht mit Teer behandelten Präparat.

2. Tag:

24 Stunden nach der zweiten Teerapplikation:

Die Epidermisbreite weist keinen Unterschied zum Vortage auf:

AVF = 0,87, siehe Tabelle II und Abb. II.

Die entzündlichen Reizerscheinungen haben gegenüber dem unbehandelten Präparat zugenommen: das intra- und interzelluläre Ödem im Str. spinosum ist deutlicher, im Corium fallen nestartige, perivaskulär gelegene Rundzellinfiltrate auf.

9. Tag:

24 Stunden nach der letzten Teerapplikation:

Im Vordergrund steht die Zunahme der Epidermisbreite:

AVF = 1,33, siehe Tabelle II und Abb. II.

Zurückzuführen ist die Akanthose auf eine Zellagenvermehrung im Str. spinosum. Die akanthogene Wirkung des Teeres versetzt um so mehr in Erstaunen, als nach zweimaliger Applikation eine deutliche Depression der durch Oestrogen erzeugten Akanthose eintrat.

Das Str. corneum hat an Dicke abgenommen, es weist aber noch die doppelte Dicke gegenüber der Kontrolle auf.

Im Str. granulosum ist die Zellagenzahl zurückgegangen, sie ist aber noch deutlich höher als im Kontrollpräparat.

Im Str. spinosum erscheinen die Zellen noch gequollen. Das inter- und intrazelluläre Ödem ist erheblich stärker als im Kontrollpräparat. Die Mitoseaktivität ist erhöht. Im Corium treten entzündliche Reizerscheinungen deutlich hervor.

11. Tag:

Außer einer Abnahme der Mitoseaktivität mit daraus resultierender Verminderung der Zellagenzahl im Str. spinosum hat sich das histologische Bild nicht geändert:

AVF = 1,13, siehe Tabelle II und Abb. II.

16. Tag:

Die Epidermisbreite weist keinen Unterschied zum Kontrollpräparat auf:

AVF = 0,99, siehe Tabelle II und Abb. II.

Das Str. corneum hat die Dicke des Kontrollpräparates erreicht und entspricht damit den Verhältnissen der normalen Zitzenepidermis. Das Gleiche gilt für die Anzahl der Zelllagen im Str. granulosum.

Unterschiede leicht entzündlicher Art sind aber zwischen mit Teer und ohne Teer behandelter Zitze noch vorhanden: Ein schwaches interzelluläres Ödem im Str. spinosum und vereinzelte perivaskuläre Rundzellinfiltrate im Corium. Die Corium-Epidermisgrenze ist jedoch scharf.

30. Tag:

Es bestehen keine Unterschiede mehr zwischen der mit Teer und der nur mit Oestradiol behandelten Zitze:

AVF = 0,94, siehe Tabelle II und Abb. II.

Zusammenfassend läßt sich also der Effekt von Tumenolammonium pur auf die Oestrogen-Akanthose der Meerschweinchenzitze dahingehend interpretieren:

1. Tumenolammonium pur bewirkt nach zweimaliger Applikation einen leichten Rückgang der Akanthose. Am 9. Tage hat die Akanthose jedoch beträchtlich zugenommen, um dann bis zum 30. Tage allmählich abzufallen. Verantwortlich für diese durch Teer erzeugte Akanthose sind eine erhöhte Mitoseaktivität im Str. basale und unteren Str. spinosum, verbunden mit Vermehrung der Zellagen im Str. spinosum, und ein inter- und intrazelluläres Ödem dort.
2. Das Str. corneum nimmt unter der Teerbehandlung an Dicke zu.
3. Da gleichzeitig das Str. granulosum eine erhöhte Zellagenzahl aufweist, handelt es sich um eine echte Proliferationshyperkeratose.
4. Das Str. spinosum zeigt unter der Teerbehandlung eine Zunahme der Zellagen.
5. Die Mitoseaktivität ist erhöht.
6. Gegenüber dem Kontrollpräparat nehmen die entzündlichen Erscheinungen unter der Teerapplikation zu:

Inter- und intrazelluläres Ödem im Str. spinosum und
Hyperämie im Corium mit perivaskulären Rundzellinfiltraten.

Tabelle III

Tumenolammonium 10% in Carbowachs „400“

Tag	Tier	AVF	Mit Tumenolammon. 10% behandelte Zitzen				Kontrollen			
			Zellagen des Str. spinos.	Zellagen des Str. gran.	Dicke des Str. corn.	Mitosen im Str. basale	Zellagen des Str. spinos.	Zellagen des Str. gran.	Dicke des Str. corn.	Mitosen im Str. basale
1.	1	0,87	12-16	2-3	++	XXX	12-14	2-3	++	XXX
	2	0,87	12-16	2-3	++	XXX	12-16	2-3	++	XXX
	3	0,98	14-16	2-3	++	XXX	12-16	2-3	++	XXX
Mittelwerte		0,91	12-16	2-3	++	XXX	12-16	2-3	++	XXX
2.	4	0,80	10-12	2-3	++	XXX	12-14	2-3	++	XXX
	5	0,76	8-12	1-3	+	XX	12-16	1-3	+	XX
	6	0,78	8-12	2-3	++	XX	12-16	2-3	++	XXX
Mittelwerte		0,78	8-12	2-3	++	XX	12-16	2-3	++	XXX
9.	7	0,70	6-8	2-3	++	XX	8-12	1-2	+	XX
	8	0,61	6-8	1-2	+	X	10-12	2-3	++	XXX
	9	0,68	6-8	1-2	+	X	8-12	1-2	+	XX
Mittelwerte		0,66	6-8	1-2	+	X	8-12	1-2	+	XX
11.	10	0,66	6-8	1-2	+	X	8-10	1-2	+	X
	11	0,70	6-8	1-2	+	X	8-12	1-2	+	XX
	12	0,72	6-8	1-2	+	X	8-10	1-2	+	XX
Mittelwerte		0,69	6-8	1-2	+	X	8-10	1-2	+	XX
16.	13	0,96	6-8	1-2	+	X	6-8	1-2	+	X
	14	0,84	4-8	1-2	+	X	8-10	1-2	+	XX
	15	0,91	4-8	1-2	+	X	6-8	1-2	+	X
Mittelwerte		0,90	4-8	1-2	+	X	6-8	1-2	+	X
30.	16	1,01	4-8	1-2	+	X	4-8	1-2	+	X
	17	1,02	4-8	1-2	+	X	4-8	1-2	+	X
	18	1,00	4-8	1-2	+	X	4-8	1-2	+	X
Mittelwerte		1,01	4-8	1-2	+	X	4-8	1-2	+	X

Zeichenerklärung: siehe Tab. I

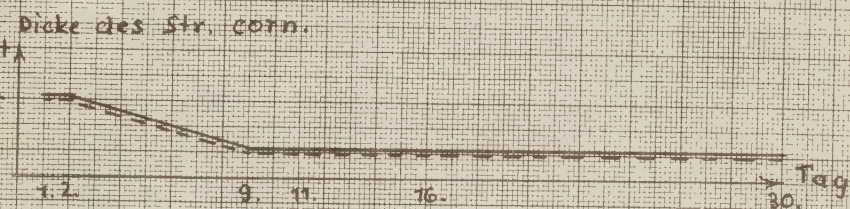
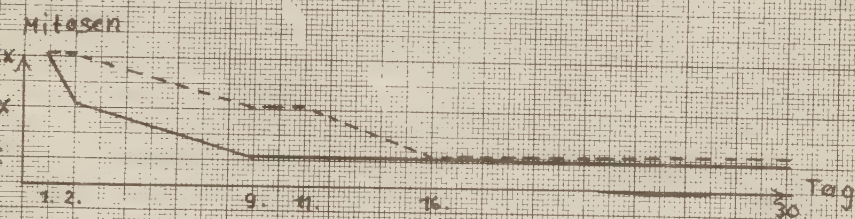
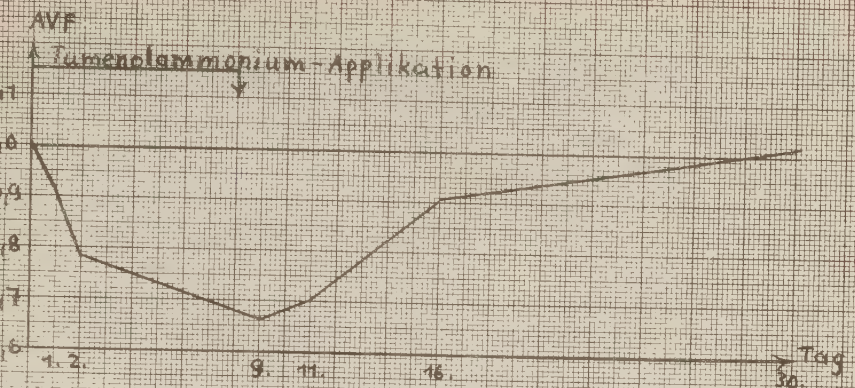


Abb.: III Tumenolammonium 10% in Carbowachs „400“

Mit Tumenolammonium beh. Zitzen
Kontrollen

Zeichenerklärung: Siehe Abb.: I

Versuch III (Der Einfluß von Tumenolammonium 10%ig auf die Oestrogen-Akanthose an der Meerschweinchenzitze)

Mit Epidermisverdickung einhergehende Dermatosen werden häufig mit Teeren behandelt, um eine Abnahme der Epidermisbreite zu erzielen. Allerdings werden bei akanthotischen Hautprozessen selten pure Teere, sondern Verdünnungen zwischen 2 - 10 % appliziert. Wir wollen daher im nächsten Versuch Tumenolammonium in gleicher Versuchsanordnung, aber in niedrigerer Konzentration testen und wählen dazu eine 10%ige Teerlösung in Carbowachs "400".

1. Tag:

24 Stunden nach der ersten Applikation von Tumenolammonium 10%ig in Carbowachs:

Okularmikrometrisch wurde für diesen Versuchstag ein $AVF = 0,91$, siehe Tabelle III und Abb. III, ermittelt. Wir glauben kaum, daß anhand dieses Wertes schon von einer Depression der Akanthose gesprochen werden kann, da geringe Meßunterschiede im Fehlerbereich der Methode liegen. Das Str. corneum zeigt die Dicke des Kontrollpräparates. Ebenso entspricht die Anzahl der Zellagen im Str. granulosum der des Kontrollpräparates.

Im Str. spinosum ist gegenüber der Kontrolle schon ein leichter Rückgang des intra- und interzellulären Ödems zu verzeichnen. Die Zellagen dort, ca. 12 - 16, und die Mitoseaktivität von etwa 5 Mitosefiguren in 10 Gesichtsfeldern entsprechen den Werten des Kontrollpräparates. Im Corium sind perivaskulär gelegene Rundzellinfiltrate unverändert deutlich.

2. Tag:

Die Abnahme der Epidermisbreite ist erheblich:

$AVF = 0,78$, siehe Tabelle III und Abb. III.

Str. corneum und Str. granulosum zeigen keinen Unterschied zum Vortage und entsprechen dem Bild der Kontrolle. Dagegen haben sich im Str. spinosum deutliche Veränderungen vollzogen, wodurch die Abnahme der Epidermisbreite erklärt wird. Im Gegensatz zum Kontrollpräparat ist das intrazelluläre

Ödem schon vollständig geschwunden, das interzelluläre Ödem ist nur noch leicht vorhanden. Die Mitoseaktivität hat abgenommen, die Anzahl der Zellagen ist auf etwa 8 - 12 gesunken.

Im Corium sind nur noch vereinzelt perivaskuläre Rundzellinfiltrate sichtbar.

9. Tag:

24 Stunden nach der letzten Teerapplikation:

Die Epidermisbreite hat weiter abgenommen

AVF = 0,66, siehe Tabelle III und Abb. III, und liegt jetzt beträchtlich unter der des Kontrollpräparates. Verantwortlich für die Dickenabnahme sind die Veränderungen im Str. spinosum. Die Anzahl der Zellagen dort ist gegenüber dem Kontrollpräparat auf 6 - 8 abgesunken. Die Mitoseaktivität liegt unter der der Kontrolle. Das interzelluläre Ödem ist inzwischen vollständig geschwunden. Die Zellen zeigen unscharfe Zellgrenzen, Interzellularbrücken sind nicht mehr nachweisbar.

Str. corneum, Str. granulosum und Corium bieten das Bild der normalen Zitzenepidermis. Schon am 9. Tage, einen Tag nach der letzten Teerapplikation, bestehen also außer einer geringen Zellagenvermehrung im Str. spinosum keine Unterschiede mehr zur normalen Zitzenepidermis.

11. Tag:

Das histologische Bild zeigt keine Unterschiede zum 9. Tage.

AVF = 0,69, siehe Tabelle III und Abb. III.

16. Tag:

Abgesehen von einem Rückgang der Zellagenzahl im Str. spinosum auf 4 - 8, zeigt das histologische Bild keine Änderung. Da inzwischen die Rückbildungsvorgänge der nur mit Oestradiol behandelten Kontrolle ebenfalls fortgeschritten sind, bestehen keine wesentlichen Unterschiede mehr zwischen beiden Präparaten. Der ermittelte

AVF = 0,90, siehe Tabelle III und Abb. III, nähert sich allmählich dem Werte 1,0.

30. Tag:

Zwischen der mit Teer und der nur mit Oestradiol behandelten Litze ergeben sich keine Unterschiede mehr. Beide Präparate zeigen das histologische Bild der normalen Litzenepidermis, abgesehen von einer geringen Vermehrung der Zelllagen im Str. spinosum.

Die Resultate lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Auf die akanthotische Litze aufgetragen, bewirkt Lumenolammonium 10%ig in Carbowachs "400" eine deutliche Verringerung der Akanthose mit einem Wirkungsmaximum am 8. Tage, einen Tag nach der letzten Teerapplikation. Die Depression der Akanthose geht zurück auf eine geminderte Mitoseaktivität, die daraus resultierende Abnahme der Zellagen im Str. spinosum und auf eine Abnahme des intra- und interzellulären Ödems in dieser Schicht.
2. Stratum corneum und
3. Str. granulosum erfahren unter der Applikation des 10%igen Teeres keine Änderung.
4. Im Stratum spinosum nimmt die Anzahl der Zellagen ab.
5. Die Mitoseaktivität wird unter dieser Behandlung eingeschränkt.
6. Gegenüber den Kontrollen erfahren die entzündlichen Erscheinungen (inter- und intrazelluläres Ödem im Str. spinosum, Hyperämie im Corium mit perivaskulären Rundzellularinfiltraten) eine relativ raschere Rückbildung.

Tabelle IV

Pix betulina 100%

Tag	Tier	AVF	Mit Pix betulina 100% behandelte Zitzen				Kontrollen			
			Zellagen des Str. spinos.	Zellagen des Str. gran.	Dicke des Str. corn.	Mitosen im Str. basale	Zellagen des Str. spinos.	Zellagen des Str. gran.	Dicke des Str. corn.	Mitosen im Str. basale
1.	1	0,91	12-16	2-3	+++	xxx	14-18	2-3	+++	xxx
	2	0,85	12-16	2-3	+++	xxx	12-16	2-3	++	xxx
	3	0,82	12-14	2-3	+++	xxx	14-18	2-3	+++	xxx
Mittelwerte		0,86	12-16	2-3	+++	xxx	14-18	2-3	+++	xxx
2.	4	1,04	10-14	3-4	+++	xxx	10-14	1-3	++	xxx
	5	0,97	10-14	3-4	+++	xxx	10-14	2-3	++	xxx
	6	0,98	10-14	2-3	++	xxx	10-14	2-3	+	xxx
Mittelwerte		1,00	10-14	3-4	+++	xxx	10-14	2-3	++	xxx
9.	7	1,09	8-14	2-3	++	xx	8-10	2-3	++	xx
	8	1,16	10-14	3-4	+++	xx	8-12	1-3	+	xxx
	9	1,60	10-16	3-4	+++	xxx	8-12	1-2	+	xx
Mittelwerte		1,28	10-14	3-4	+++	xx	8-12	1-3	+	xx
11.	10	1,18	8-12	3-4	+++	xx	6-10	1-2	+	xx
	11	1,56	10-12	3-4	+++	xx	6-8	1-3	+	xx
	12	1,07	8-12	2-3	++	xx	6-8	1-2	+	xx
Mittelwerte		1,27	8-12	3-4	+++	xx	6-8	1-2	+	xx
16.	13	1,25	8-10	2-3	++	x	4-6	1-2	+	x
	14	1,24	8-10	2-3	++	x	4-8	1-2	+	xx
	15	1,29	8-10	2-3	++	x	4-8	1-2	+	x
Mittelwerte		1,26	8-10	2-3	++	x	4-8	1-2	+	x
30.	16	1,00	4-6	1-2	+	x	4-6	1-2	+	x
	17	1,12	4-6	1-2	+	x	4-6	1-2	+	x
	18	1,03	4-6	1-2	+	x	4-6	1-2	+	x
Mittelwerte		1,05	4-6	1-2	+	x	4-6	1-2	+	x

Zeichenerklärung: siehe Tab. I

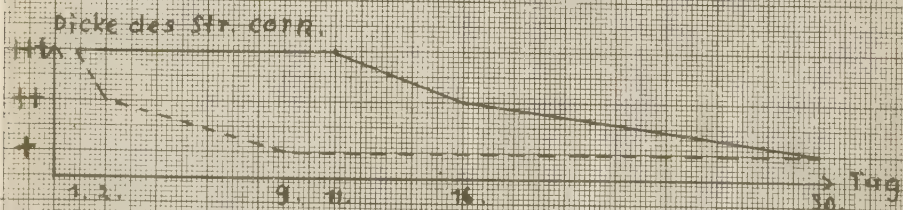
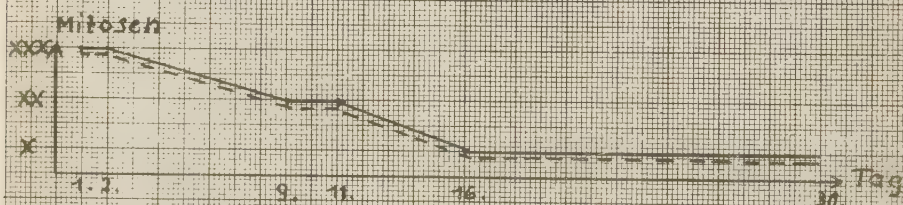
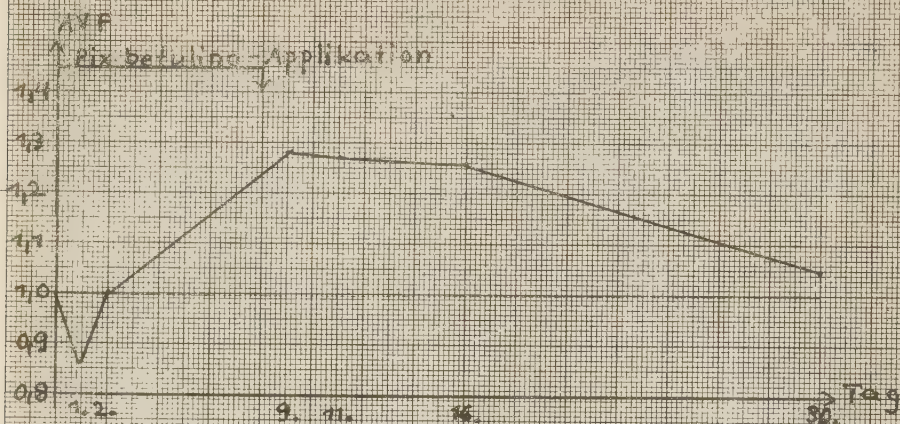


Abb.: IV Pix betulina 100%

— Mit Pix betulina beh. Zitronen

- - - Kontrollen

Zeichenerklärung: Siehe Abb. I

Versuch IV (Der Einfluß von Pix betulina pur auf die
Oestrogen-Akanthose der Meerschweinchenzitze)

1. Tag:

24 Stunden nach der 1. Applikation von Pix betulina 100%ig auf die linke Zitze.

Zum histologischen Bild der Kontrollen wird wieder auf Versuch I verwiesen.

Der ermittelte

AVF = 0,86, siehe Tabelle IV und Abb. IV, zeigt eine leichte Depression der Akanthose an. Das Str. corneum ist etwa doppelt so dick wie an der normalen Zitze und weist, wie auch das Str. granulosum, keinen Unterschied zum Kontrollpräparat auf.

Im Str. spinosum ist die Anzahl der Zellagen gegenüber der Kontrolle leicht zurückgegangen, wodurch die Abnahme der Epidermisbreite zu erklären ist. Das Intrazelluläre Ödem und die Mitoseaktivität stimmen mit dem Kontrollpräparat überein. Dagegen hat das interzelluläre Ödem eher zugenommen. Im Corium sind die entzündlichen Erscheinungen unverändert deutlich.

2. Tag:

24 Stunden nach der 2. Applikation von Pix betulina 100%ig: Die Epidermisbreite der mit Teer und ohne Teer behandelten Zitze zeigt keinen Unterschied:

AVF = 1,00, siehe Tabelle IV und Abb. IV.

Das Str. corneum hat gegenüber dem Vortage um etwa die Hälfte an Dicke zugenommen und ist damit deutlich dicker als im Kontrollpräparat.

Gleichzeitig ist die Anzahl der Zellagen im Str. granulosum auf 3 - 4 gestiegen.

Das Str. spinosum weist keinen Unterschied zum Kontrollpräparat auf. Intra- und interzelluläres Ödem ist deutlich erkennbar; die Zellgrenzen sind scharf, Interzellularbrücken gut sichtbar. Die Corium-Epidermisgrenze ist unscharf. Straßenförmige Infiltrate ziehen vom Corium aus in die Epidermis.

Im Corium sind perivaskulär gelegene Rundzellinfiltrate unverändert deutlich.

9. Tag:

24 Stunden nach der letzten Teerapplikation:

Die Zunahme der Epidermisbreite ist beträchtlich:

AVF = 1,28, siehe Tabelle IV und Abb. IV.

Sie geht zurück auf eine Zellagenvermehrung im Str. spinosum und auf ein intra- und interzelluläres Ödem, das im Kontrollpräparat zu dem Zeitpunkt fast vollständig geschwunden ist. Die Mitoseaktivität entspricht der der Kontrollzitze.

Das Str. corneum ist unverändert dick, weist jedoch gegenüber dem Kontrollpräparat jetzt die dreifache Dicke auf.

Im Str. granulosum beträgt die Anzahl der Zellagen 3 - 4 .

11. Tag:

Die Epidermisbreite ist unverändert:

AVF = 1,27, siehe Tabelle IV und Abb. IV.

Str. corneum, granulosum und spinosum zeigen keinen Unterschied zum 9. Tage.

Die Corium-Epidermisgrenze ist jetzt scharf, perivaskulär gelegene Rundzellinfiltrate sind aber noch deutlich zu erkennen.

16. Tag:

Der AVF = 1,26, siehe Tabelle IV und Abb. IV, zeigt acht Tage nach der letzten Teerapplikation noch eine deutliche Epidermisverbreiterung an. Gegenüber dem Kontrollpräparat, das zu diesem Zeitpunkt, von einer geringen Zellagenvermehrung im Str. spinosum abgesehen, ein normales histologisches Bild bietet, sind die Veränderungen an der mit Teer behandelten Zitze noch erheblich.

Das Str. corneum ist eindeutig dicker, im Str. granulosum beträgt die Anzahl der Zellagen 2-3.

Im Str. spinosum ist das intra- und interzelluläre Ödem noch vorhanden, die Anzahl der Zellagen ist erhöht.

Im Corium sind auch jetzt noch vereinzelt perivaskuläre Zellinfiltrate zu erkennen.

30. Tag:

Die Epidermisbreite ist zur Norm zurückgekehrt:

AVF = 1,05, siehe Tabelle IV und Abb. IV.

Abgesehen von einer geringen Vermehrung der Zellagen im Str. spinosum - ca. 6 Schichten - zeigen beide Präparate das normale histologische Bild der Zitzenepidermis.

Zusammenfassend läßt sich sagen, Pix betulina pur bewirkt an der Oestrogen-Akanthose der Meerschweinchenzitze:

1. Eine Zunahme der Epidermisdicke, die bis 8 Tage nach der letzten Applikation unvermindert anhält. Die Akanthose geht zurück auf eine Zellagenvermehrung im Str. spinosum und auf ein intra- und interzelluläres Ödem in dieser Schicht.
2. Das Str. corneum wird verdickt; da gleichzeitig
3. des Str. granulosum eine erhöhte Zellagenzahl aufweist, bewirkt Pix betulina pur eine Proliferationshyperkeratose, die bis zum 16. Versuchstage anhält.
4. Die durch Oestradiol bewirkte Zellagenvermehrung im Str. spinosum bleibt unter Teerapplikation hoch.
5. Die Mitoseaktivität ändert sich nicht.
6. Die entzündlichen Erscheinungen (intra- und interzelluläres Ödem im Str. spinosum und Hyperämie mit zelliger Infiltration im Corium) werden unter Teerapplikation an ihrer Rückbildung gehindert.

Tabelle V

Pix betulina 10% in Carbowachs „400“

Tag	Tier	AVF	Mit Pix betulina 10% behandelte Zitzen				Kontrollen			
			Zellagen des Str. spinos.	Zellagen des Str. gran.	Dicke des Str. corn.	Mitosen im Str. basale	Zellagen des Str. spinos.	Zellagen des Str. gran.	Dicke des Str. corn.	Mitosen im Str. basale
1.	1	0,90	14-18	2-3	++	XXX	14-18	2-3	++	XXX
	2	0,93	12-16	2-3	++	XXX	12-16	2-3	++	XXX
	3	0,98	14-18	2-3	++	XXX	14-18	2-3	++	XXX
Mittelwerte		0,94	14-18	2-3	++	XXX	14-18	2-3	++	XXX
2.	4	0,76	8-12	2-3	++	XXX	12-16	2-3	++	XXX
	5	0,77	8-12	2-3	++	XX	12-16	2-3	++	XXX
	6	0,78	8-12	2-3	++	XX	12-14	2-3	++	XXX
Mittelwerte		0,77	8-12	2-3	++	XX	12-16	2-3	++	XXX
9.	7	0,78	8-10	1-3	++	XX	10-12	1-3	++	XX
	8	0,72	6-10	1-2	+	X	10-14	1-2	+	XX
	9	0,65	6-10	1-2	+	X	10-14	1-2	+	XX
Mittelwerte		0,72	6-10	1-2	+	X	10-14	1-2	+	XX
11.	10	0,72	6-8	1-2	+	X	10-12	1-2	+	XX
	11	0,64	4-8	1-2	+	X	8-12	1-2	+	X
	12	0,65	6-8	1-2	+	X	10-12	1-2	+	XX
Mittelwerte		0,67	6-8	1-2	+	X	10-12	1-2	+	XX
16.	13	0,91	4-8	1-2	+	X	6-8	1-2	+	XX
	14	0,87	4-8	1-2	+	X	4-8	1-2	+	X
	15	1,01	4-8	1-2	+	X	6-8	1-2	+	X
Mittelwerte		0,93	4-8	1-2	+	X	6-8	1-2	+	X
30.	16	1,05	4-6	1-2	+	X	4-6	1-2	+	X
	17	0,89	4-5	1-2	+	X	4-6	1-2	+	X
	18	1,02	4-6	1-2	+	X	4-6	1-2	+	X
Mittelwerte		0,99	4-6	1-2	+	X	4-6	1-2	+	X

Zeichenerklärung: siehe Tab. I

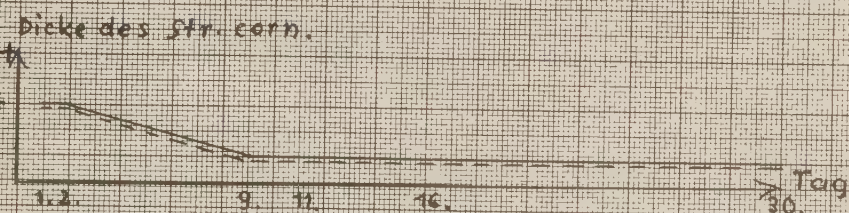
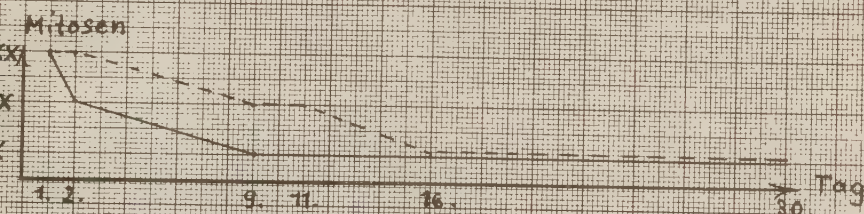


Abb.: V Pix betulina 10% in Carbowachs „400“

— Mit Pix betulina beh. Zitzen

- - - Kontrollen

Zeichenerklärung: Siehe Abb.: I.

Versuch V (Der Einfluß von Pix betulina 10%ig auf die
Oestrogen-Akanthose der Meerschweinchenzitze)

Um auch die Wirkung einer niedrigen Konzentration des Birkenholzteeres zu untersuchen, wurde im nächsten Versuch Pix betulina 10%ig in Carbowachs "400" auf die akanthotische Zitze für 8 Tage aufgetragen. Die Versuchsanordnung war die gleiche wie in Versuch II, III und IV. Zu den nur mit Cestradiol behandelten Kontrollen wird wieder auf Versuch I verwiesen.

1. Tag:

24 Stunden nach der ersten Teerapplikation:

Ein leichter Rückgang der Epidermisdicke des mit Teer behandelten Präparates ist zu verzeichnen, der aber im Fehlerbereich der Meßmethode liegen dürfte;

AVF = 0,94, siehe Tabelle V und Abb. V.

Das Str. corneum stimmt in der Dicke mit dem Kontrollpräparat überein; ebenso das Str. granulosum, das etwa 2 - 3 Zellagen mißt. Im Str. spinosum besteht hinsichtlich der Anzahl der Zellagen und der Mitoseaktivität kein Unterschied zwischen beiden Präparaten. Lediglich die entzündlichen Reaktionen, wie inter- und intrazelluläres Ödem im Str. spinosum und zellige Infiltrationen im Corium zeigen leicht rückläufige Tendenz im mit Teer behandelten Präparat.

2. Tag:

24 Stunden nach der zweiten Teerapplikation:

Im Vordergrund steht eine jetzt deutliche Abnahme der Epidermisbreite der mit Teer behandelten Zitze:

AVF = 0,77, siehe Tabelle V und Abb. V.

Die Mitoseaktivität im Str. basale und unteren Str. spinosum ist auf etwa 3 - 5 Mitosefiguren in 10 Gesichtsfeldern zurückgegangen, verbunden mit einer Abnahme der Zellagenzahl auf ca. 8 - 12.

Das intra- und interzelluläre Ödem im Str. spinosum hat gegenüber dem Kontrollpräparat an Stärke erheblich abgenommen, ist aber noch deutlich vorhanden.

Das Corium weist fast normale Struktur auf. Nur sehr vereinzelte Zellinfiltrate sind noch sichtbar. Die Corium-Epidermisgrenze ist scharf.

Str. corneum und Str. granulosum zeigen in beiden Präparaten keine Unterschiede.

9. Tag:

24 Stunden nach der letzten Teerapplikation:

Die Epidermisbreite des mit Teer behandelten Präparates hat weiter abgenommen:

AVF = 0,72, siehe Tabelle V und Abb. V.

Hervorgerufen wird dieser Rückgang durch eine Abnahme der Mitoseaktivität und eine Verminderung der Zellagen im Str. spinosum. Schon zu diesem Zeitpunkt entspricht das histologische Bild - von einer Zellagenvermehrung im Str. spinosum abgesehen - dem der normalen Zitzenepidermis. Das intra- und interzelluläre Ödem ist vollkommen geschwunden, die Corium-Epidermisgrenze ist scharf, im Corium sind keine zelligen Infiltrate mehr nachweisbar.

11. Tag:

Abgesehen von einer weiteren Abnahme der Zellagen im Str. spinosum besteht kein Unterschied zum Befund vom 9. Tage;

AVF = 0,67, siehe Tabelle V und Abb. V.

16. Tag:

Inzwischen sind die Rückbildungsvorgänge der Kontrollen, die hinter dem mit Teer behandelten Präparat nachhinkten, ebenfalls fortgeschritten, so daß der Unterschied zwischen beiden Präparaten nahezu aufgehoben ist;

AVF = 0,93, siehe Tabelle V und Abb. V.

Beide Zitzen zeigen das normale histologische Bild der Zitzenepidermis, abgesehen von einer geringen Vermehrung der Zellagen im Str. spinosum:

mit Teer behandelte Zitze 4 - 8 Zellagen,

nur mit Oestradiol behandelte Zitze 6 - 8 Zellagen.

30. Tag:

Es bestehen keine Unterschiede mehr zwischen beiden Präparaten. Das histologische Bild entspricht dem der normalen Zitzenepidermis, jedoch ist - wie in allen anderen Versuchen

am 30. Tage - noch eine leichte Vermehrung der Zellagen im Str. spinosum bei beiden Zitzen vorhanden;

AVF = 0,99, siehe Tabelle V und Abb. V.

Zusammenfassend läßt sich zu diesem Versuch folgendes sagen:

1. Die durch Oestradiol erzeugte Akanthose der Meerschweinchenzitze erfährt unter der Applikation von Pix betulina 10%ig in Carbowachs "400" eine deutliche Rückbildung. Die Depression der Akanthose tritt am 11. Tage des Versuches am stärksten in Erscheinung. Hervorgerufen wird die Epidermisverdünnung durch eine Abnahme der Mitoseaktivität, die daraus resultierende Verminderung der Zellagen im Str. spinosum und durch die schnelle Rückbildung des intra- und interzellulären Ödems.

2. Stratum corneum und

3. Stratum granulosum erfahren unter der Teerapplikation gegenüber dem Kontrollpräparat keine Änderung.

4. Im Str. spinosum nimmt die Anzahl der Zellagen deutlich ab.

5. Die Mitoseaktivität liegt unter der des Kontrollpräparates.

6. Die entzündlichen Erscheinungen bilden sich unter der Teerapplikation sehr schnell zurück. Schon am 9. Versuchstage sind intra- und interzelluläres Ödem im Str. spinosum, Infiltratstraßen vom Corium aus in die Epidermis und Rundzellinfiltrate im Corium nicht mehr nachweisbar.

Carbowachs "400", ein Polyäthylenglycol, das in Versuch III und V zur Verdünnung der puren Teere diente, wurde in einem anderen Versuch auf die akanthotische Zitze aufgetragen. Dabei zeigte sich, daß Carbowachs "400" die oestrogen-Akanthose der Zitze nicht nennenswert beeinflusst.

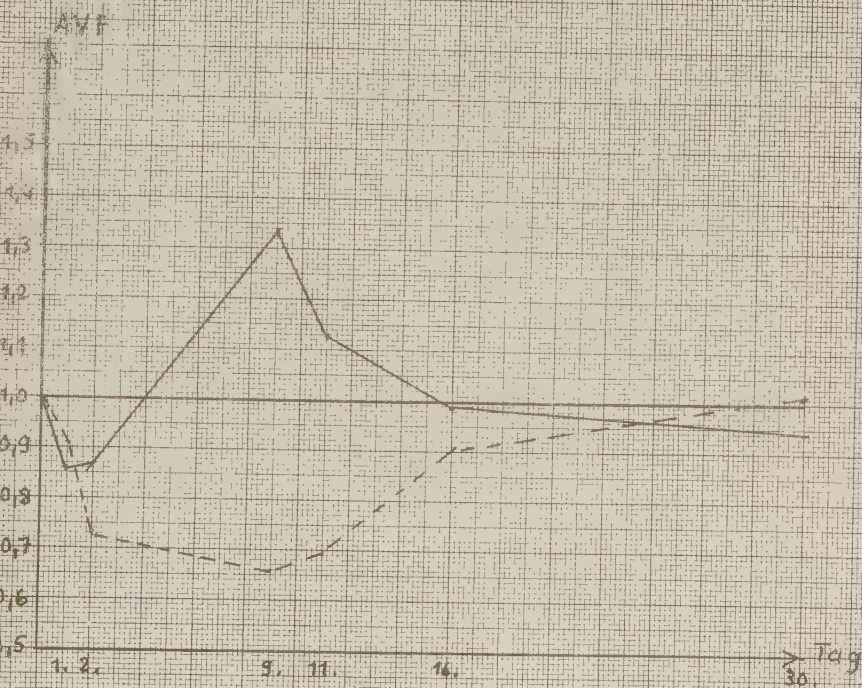


Abb.: VI Gegenüberstellung: Tumenolammon. 100% -
 Tumenolammon. 10%

Tumenolammonium 100%

Tumenolammonium 10%

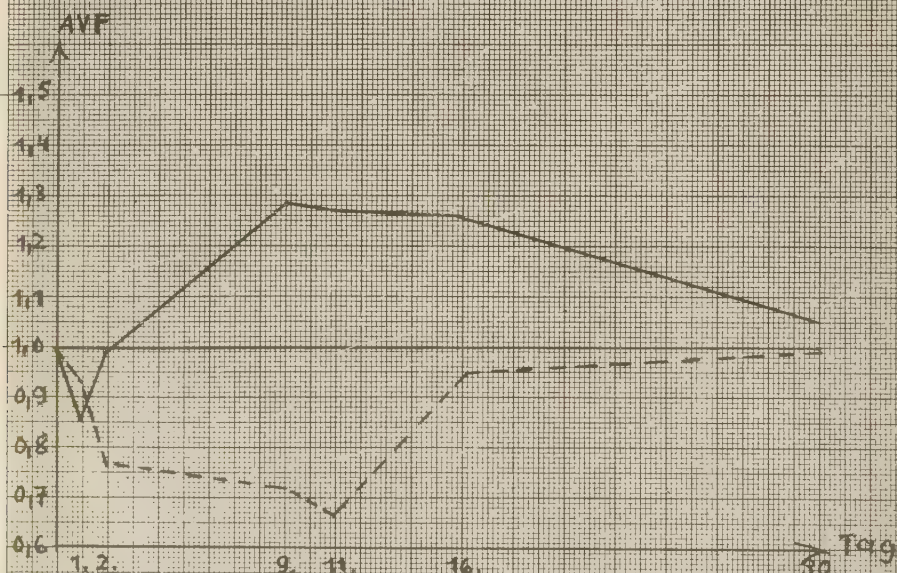


Abb.: VII Gegenüberstellung: Pix betulina 100% -
 Pix betulina 10%

Mit Pix betulina 100% beh. Zitzen

Mit Pix betulina 10% beh. Zitzen

V D I S K U S S I O N

In Versuch I sollte an der Zitze des Meerschweinchens untersucht werden, wie sich die prolongierte Applikation von Oestrogen (täglich 2γ über neun Tage) auf die Epidermisbreite auswirkt. Außerdem wurde die Rückbildung der Akanthose über 30 Tage verfolgt.

Bujard, Brun und Jadassohn (9, 10) erzielten nach der einmaligen Applikation von 2γ Hormoestrol eine Verbreiterung der Epidermis auf das Vier- bis Fünffache und eine Stimulierung der Mitoseaktivität. Entzündliche Reaktionen beobachteten diese Autoren nicht.

Wir sahen nach der neunmaligen Applikation eine ca. dreifache Verbreiterung der Zitzenepidermis,

AF = 3,11, siehe Tab. I und Abb. I.

Die Verbreiterung geht z.T. auf eine gesteigerte Mitoseaktivität mit daraus resultierender Zellzahlvermehrung im Str. spinosum zurück und ist somit eine Proliferationsakanthose; zum anderen Teil ist die Zunahme der Epidermisbreite durch entzündliche Reaktionen bedingt. Wir beobachteten ein intra- und interzelluläres Ödem im Str. spinosum, Hyperämie im Corium und perivaskuläre Rundzellinfiltrate. Außerdem tritt unter der prolongierten Oestrogen-Applikation eine Hyperkeratose auf, die durch Vermehrung der Zellzahl im Str. granulosum bedingt ist und somit eine Proliferationshyperkeratose darstellt.

Nach der neunmaligen Applikation von 2γ Oestradiol tritt keine stärkere Akanthose (AF = 3,11) als nach der einmaligen Applikation (AF = 4 - 5) auf. Offensichtlich zeigt die Zitzenepidermis an prolongiertes Auftragen von weiblichen Sexualhormonen Gewöhnung, wie Schaaf (45) für die prolongierte Applikation von Stoffen ohne Hormoncharakter an der Zitze schon nachweisen konnte.

Absolut gesehen wurde der Zitze durch das neunmalige Auftragen von 2γ Oestradiol eine höhere Dosis appliziert als in den Versuchen von Bujard, Brun und Jadassohn (9, 10); der Verbreiterungseffekt (AF = 3,11) liegt aber gegenüber der

einmaligen Applikation von 2 γ Oestrogen (AF = 4 - 5) eher niedriger. Wir sehen darin für die Wirkung von Oestrogenen an der Zitze eine Konzentrationsabhängigkeit II. Grades nach Schaaf (45).

Der Rückgang der Akanthose vollzieht sich langsam, siehe Tab. I und Abb. I.

Bis zum 12. Tage nach Absetzen des Oestradiols ist ein starker Abfall der Akanthose zu verzeichnen, der vorwiegend durch die Rückbildung des intra- und interzellulären Ödems bedingt ist. Die weitere Abnahme der Epidermisdicke, die langsam und kontinuierlich erfolgt, ist dagegen auf die Verminderung der Mitoseaktivität zurückzuführen.

Am 30. Tage nach Absetzen des Oestradiols ist noch eine leichte Akanthose (AF = 1,36) nachweisbar.

Oestrogen-Akanthose unter Teerbehandlung

Die meisten Dermatosen, die bevorzugt mit Teeren und teerartigen Substanzen behandelt werden, gehen mit einer Akanthose einher. In dieser Arbeit sollte das Verhalten einer tierexperimentell erzeugten Akanthose unter der Applikation verschiedener Teerzubereitungen untersucht werden.

Versuch II, siehe Tab. II und Abb. II:

Nach zweimaliger Applikation von Tumenolammonium pur auf die akanthotische Zitze tritt eine leichte Abnahme der Epidermisbreite auf. Unter der weiteren Applikation wirkt der pure Teer aber ausgesprochen akantbogen: die Epidermisbreite nimmt gegenüber den Kontrollen nicht ab, Mitoseaktivität und Anzahl der Zellen im Str. spinosum bleiben hoch, so daß die Art der Akanthose, die sich unter der puren Teerbehandlung ausbildet als Proliferationsakanthose gedeutet werden muß.

Außerdem nehmen die entzündlichen Erscheinungen und die Hyperkeratose gegenüber den Ausgangswerten zu. Es scheint also so zu sein, daß pures Tumenolammonium bei längerer Behandlung

1. die normalen Rückbildungsvorgänge der akanthotischen Epidermis verhindert und
2. einen zusätzlichen Reizfaktor für die Epidermis darstellt.

Diese Beobachtungen decken sich mit der klinischen Erfahrung bei der Behandlung mit puren Teeren, die nur selten angewandt werden. Daher wurde in

Versuch III, siehe Tab. III und Abb. III,

Tumenolammonium in einer niedrigeren Konzentration (10%ig in Carbowachs "400") getestet.

10%iges Tumenolammonium bewirkt eine deutliche Verringerung der Epidermisbreite; Mitoseaktivität und Anzahl der Zellen im Str. spinosum liegen für die Dauer der Teerapplikation erheblich unter den Werten der Kontrollen. Es tritt keine zusätzliche entzündliche Reizung der Epidermis auf, sondern der 10%ige Teer bringt das intra- und interzelluläre Ödem im Str. spinosum und die Rundzellinfiltrate im Corium schon am 9. Tage zum völligen Abklingen. Eine Hyperkeratose tritt nicht auf.

Die Testung von Pix betulina 100%ig bzw. 10%ig an der akanthotischen Zitze führte im Prinzip zu den gleichen Ergebnissen.

Versuch IV, siehe Tab. IV und Abb. IV:

Pix betulina pur bewirkt ebenfalls nach anfänglicher Verringerung der Epidermisdicke eine Proliferationsakanthose und wirkt reizend auf die Epidermis. Unter der Teerapplikation tritt Hyperkeratose auf.

Versuch V, siehe Tab. V und Abb. V:

Pix betulina 10%ig in Carbowachs "400" zeigt einen günstigen Einfluß auf die Oestrogen-Akanthose der Zitze.

Die Epidermisbreite wird unter der Teerapplikation deutlich verringert; schon nach zweimaliger Applikation haben das intra- und interzelluläre Ödem im Str. spinosum und die Rundzellinfiltrate im Corium gegenüber den Kontrollen erheblich abgenommen. Eine Hyperkeratose tritt nicht auf.

Die günstige Beeinflussung einer Akanthose mit Teeren im Tierexperiment scheint also lediglich eine Frage der Konzentration zu sein. Pure und verdünnte Teere verhalten sich grundsätzlich gegensinnig: pure Teere entfalten nach

anfänglicher Verringerung der Epidermisbreite eine akanthogene Wirkung und zusätzliche Reizung auf die Epidermis. Die gleichen Teere zeigen in der 10%igen Konzentration einen ausgesprochen günstigen Einfluß auf die Akanthose. Die Epidermisbreite nimmt beträchtlich ab, und die Zeichen der Entzündung schwinden. Der unterschiedliche Effekt der puren und verdünnten Teere ist nicht durch die Wirkung von Carbowachs "400" zu erklären, das in Versuch III und V als Verdünnungsmittel diente. Carbowachs "400" wurde gesondert getestet und verhielt sich praktisch indifferent auf die Oestrogen-Akanthose der Zitze.

Die 10%igen Teere zeigen also auch im Tierexperiment die wichtigsten Wirkungen, die Czetsch-Lindenwald, Schmidt-La Baume, Schneider und Ruther (12, 13, 14, 47) diesen Substanzen in der Dermatotherapie nachsagen:

Reduzierung der Mitosesaktivität,

Reduzierung der Zellzahl im Str. spinosum,

Adstringierung der Papillargefäße und

Dämpfung entzündlicher Reaktionen.

Für die Praxis ist aus diesen Versuchen abzuleiten, daß die Konzentrationsfrage in der Teerbehandlung von Dermatosen eine entscheidende Rolle spielt.

Eine Behandlung mit puren Teeren sollte nach Möglichkeit vermieden werden, da die konzentrierten Substanzen einen zu großen Reizfaktor darstellen und damit den ihnen auch eigenen positiven Effekt zunichte machen. Entschließt man sich trotzdem zu einer Behandlung mit puren Teeren, so sollte sie immer kurzfristig erfolgen, da in den ersten Tagen die Reizwirkung noch nicht zum Zuge kommt. Verdünnte Teere dagegen wirken ausgesprochen günstig. Sie reduzieren die Epidermisdicke und vermindern entzündliche Erscheinungen. Eine Reizwirkung tritt bei verdünnten Teeren nicht auf.

Die hyperkeratotische Wirkung, die von Czetsch-Lindenwald, Schmidt-La Baume, Schneider, Ruther u.a. (12, 13, 14, 47) den Teeren zugeschrieben wird, scheint ebenfalls eine Frage

der Konzentration zu sein. Pure Teere regen die Verhornungsvorgänge an, verdünnte Teere zeigen keine hyperkeratotische Wirkung.

VI ZUSAMMENFASSUNG

An der Zitze des Meerschweinchens wurde der Effekt einer prolongierten Oestrogenapplikation und die Rückbildung der Oestrogen-Akanthose beobachtet.

Nach prolongierter, neunmaliger Applikation von Oestradiol (2γ pro ccm in Azeton) entsteht keine stärkere Akanthose gegenüber der einmaligen Applikation.

Die Rückbildung der Akanthose erfolgt langsam. Für den 30. Tag nach Absetzen der Oestrogenbehandlung wurde ein AF von 1,36 ermittelt.

Dann wurde der Einfluß verschiedener Teere auf die Oestrogen-Akanthose der Meerschweinchenzitze untersucht.

Tumenolammonium 100% (8 Tage appliziert) zeigt nach anfänglicher Depression der Akanthose eine deutliche akanthogene und entzündliche Reizwirkung.

Tumenolammonium 10% in Carbowachs "400" (8 Tage appliziert) bewirkt eine deutliche Verringerung der Epidermisbreite und eine Rückbildung der entzündlichen Reaktionen.

Pix betulina 100% (8 Tage appliziert) zeigt nach anfänglicher Depression der Akanthose eine deutliche akanthogene und hautreizende Wirkung.

Pix betulina 10% in Carbowachs "400" (8 Tage appliziert) bewirkt eine deutliche Verringerung der Epidermisbreite und Rückbildung der entzündlichen Reaktionen.

Für die Teertherapie wird aus diesen Ergebnissen die Konzentrationsfrage als bedeutend herausgehoben. Pure Teere verstärken die Akanthose und stellen einen Reizfaktor für die Haut dar, 10%ige Teere dagegen reduzieren Akanthose und entzündliche Erscheinungen.

V I I L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- 1) Berres, H.H., Morphologische Veränderungen der Meer-schweinechenhaut nach Salbeneinwirkung, Arch. Derm. Syph. 194, 259 - 269 (1952).
- 2) Berres, H.H., Morphologie und Genese der Hautveränderungen durch Salben, I. Mitteilung, Arch. klin. exp. Derm. 203, 541 - 555 (1956).
- 3) Berres, H.H., Morphologie und Genese der Hautveränderungen durch Salben, II. Mitteilung, Arch. klin. exp. Derm. 203, 556 - 569 (1956).
- 4) Braun-Falco, O. und B. Rathjens, über die Bernsteinsäuredehydrogenase-Aktivität der Haut bei Psoriasis, Arch. Derm. Syph. (Berl.) 199, 146 - 151 (1955).
- 5) Brun, R., E. Bujard und W. Jadassohn, Effet de divers onguents sur l'épiderme du cobaye, Dermatologica (Basel) 111, 107 - 110 (1955).
- 6) Brun, R., E. Bujard und W. Jadassohn, De l'influence du mode de préparation sur le pouvoir acanthogène d'un onguent, Dermatologica (Basel) 113, 35 - 39 (1956).
- 7) Brun, R., E. Bujard und W. Jadassohn, Effet acanthogène d'acides et alcools aliphatiques appliqués sur le flanc de cobaye, Dermatologica (Basel) 115, 35 - 39 (1957).
- 8) Bujard, E., W. Jadassohn und R. Paillard, Action de quelques hydrocarbures sur l'épiderme, Dermatologica (Basel) 106, 161 - 165 (1953).

- 9) Bujard, E., R. Brun und W. Jadassohn, *Expériences sur l'acanthose chez le cobaye*, *Dermatologica* (Basel) 114, 171 - 177 (1957).
- 10) Bujard, E., W. Jadassohn und R. Brun, *De l'effet prolongé d'une seule application locale d'un oestrogène sur la tétine du cobaye mâle*, *Dermatologica* (Basel) 110, 232 - 235 (1959).
- 11) Butcher, E. O., *The Effects Of Applications Of Various Substances On The Epidermis Of The Rat*, *J. invest. Dermat.* 16, 85 - 90 (1951).
- 12) Czetsch-Lindenwald, H. und F. Schmidt-La Baume, *Salben und Salbengrundlagen*, Berlin, Verlag von Julius Springer 1939.
- 13) Czetsch-Lindenwald, H. und F. Schmidt-La Baume, *Salben - Puder - Externa*, S. 1 - 84 und 219 - 228, Springer Verlag Berlin - Göttingen - Heidelberg 1950.
- 14) Czetsch-Lindenwald H. und F. Schmidt-La Baume, *Die äußeren Heilmittel*. 1950 - 1955, S. 26, Berlin - Göttingen - Heidelberg 1956.
- 15) De Weck, A. und R. Brun, *De l'eczéma expérimental*, *Dermatologica* (Basel) 114, 91 - 101 (1957).
- 16) Dunaif, Ch. B. und J. C. Finerty, *The Effects Of Estrogen Administration Upon Epidermal Proliferation*, *J. invest. Dermat.* 15, 363 - 371 (1950).
- 17) Dustin, A. P., *La colchicine et ses applications à l'analyse de quelques problèmes de cytophysiologie*, *Mélanges Jean Demor* 1937, S. 170 - 180.
- 18) Gans, O., *Über die Gewebsatmung in der gesunden und kranken Haut*, *Dtsch. med. Wschr.* 99, 16 (1923a).

- 19) Gaudin, P., Acanthose par Chrysarobine, Vaseline et Frottament, Dermatologica (Basel) 97, 208 - 215 (1948).
- 20) Golay, M., Réaction de Dustin locale à la podophylline au niveau de la peau humaine affectée de différentes dermatoses, Dermatologica (Basel) 110, 238 - 241 (1955).
- 21) Golay, M., Nipple-test et récupération du pouvoir mitotique après irradiation, Dermatologica (Basel) 117, 17 - 29 (1958).
- 22) Golay, M., Action des rayons X sur l'acanthose et la poussée mitotique expérimentale du cobaye, Dermatologica (Basel) 118, 208 - 215 (1959).
- 23) Hauschild, F., Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie, V.E.B. Georg Thieme Verlag Leipzig 1960.
- 24) Heite, H. J. und F. Rommel, Über den Einfluß von Hydrocortison bzw. Prednisolon auf die experimentelle Acanthose, Derm. Wschr. 138, 1005 - 1014 (1958).
- 25) Heite, H. J., M. Ludwig und R. Plaut, Zur Kritik des Begriffes Acanthose-"Faktor", Dermatologica (Basel) 118, 27 - 42 (1959).
- 26) Heite, H. J. und H. Hirte, Zur tierexperimentellen Auslösung der Acanthose durch Röntgenstrahlen, Hautarzt 10, 72 - 76 (1959).
- 27) Heite, H. J. und Ch. Ulrich, Epidermisdicke, Zellzahl und Mitoserate in der Meerschweinchenhaut unter dem Einfluß verschiedener Röntgenbestrahlungsbedingungen, Arch. klin. exp. Derm. 210, 625 - 640 (1960).
- 28) Heite, H. J. und H. J. Koch, Über die experimentelle Acanthose unter einer luftdicht abschließenden Kapsel, Arch. klin. exp. Derm. 212, 365 - 373 (1961).

- 29) Heite, H. J. und K. Ritter, Fehlerkritische Studie zur Messung der Epidermisbreite beim Akanthosetest, *Dermatologica* (Basel) 124, 406 - 418 (1962).
- 30) Hodora, M., Histologische Untersuchung über die Wirkung des Chrysarobin, *Mh. prakt. Derm.* 30, 53 - 69 (1900).
- 31) Hodora, M., Histologische Untersuchung über die Wirkung des Chrysarobin, *Mh. prakt. Derm.* 31, 261 - 268 (1900).
- 32) Höfs, W. und W. Tunger, Akanthose- und Keratosetest als Prüfmethode für Salbengrundlagen, *Derm. Wschr.* 139, 97 - 115 (1959).
- 33) Jadassohn, W., Zur Wirkung von Chrysarobin auf die Haut, *Schweiz. med. Wschr.* 74, 1143 - 1149 (1944).
- 34) Jadassohn, W., R. Brun und E. Bujard, Die Meerschweinchenhaut als dermatologisches Testobjekt, *Arch. klin. exp. Derm.* 210, 322 - 326 (1960).
- 35) Keining, E. und O. Braun-Falco, *Dermatologie und Venerologie*, J. F. Lehmanns Verlag München, 1961.
- 36) Lange, S., Die Steinkohlenteerbehandlung in der Dermatologie unter besonderer Berücksichtigung des Liantrals, *Hautarzt* 2, 125 - 129 (1951).
- 37) Meier, R., F. Gross und P. Desaulles, Über die Bedeutung der Nebennieren und der Nebennierenrindensteroide für den Ablauf entzündlicher Reaktionen, *Klin. Wschr. Heft* 39/40, 29. Jahrgang, 653 - 663 (1951).
- 38) Möller, K. O., *Pharmakologie*, Benno Schwabe & Co. Verlag, Basel - Stuttgart, 1961.

- 39) Oberste-Lehn, H. und F.-W. Wiemann, Die Meerschweinchenhaut als dermatologisches Testobjekt, Arch. klin. exp. Derm. 209, 539 - 550 (1959).
- 40) Pinkus, F., Die normale Anatomie der Haut, im Hdb. der Haut- und Geschlechtskrankheiten von J. Jadassohn, Bd. I/I, S. 1 - 378, Berlin 1922.
- 41) Perutz, A., Die Pharmakologie der Haut, im Hdb. der Haut- und Geschlechtskrankheiten von J. Jadassohn, Bd. V/I, S. 1 - 30, 43 - 45, 78 - 86 u. 143 - 160, Springer Verlag Berlin 1930.
- 42) Schaaf, F. und F. Gross, Die Reaktion der Haut gegenüber äußerlich applizierten Stoffen, Dermatologica (Basel) 106, 170 - 175 (1953).
- 43) Schaaf, F. und F. Gross, Tierexperimentelle Untersuchungen mit Salben und Salbengrundlagen, Dermatologica (Basel) 106, 357 - 378 (1953).
- 44) Schaaf, F. und F. Gross, Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluß von Steroiden auf die Haut, Arch. klin. exp. Derm. 205, 312 - 320 (1957).
- 45) Schaaf, F., Die Epidermisverbreiterung im Tierexperiment, Derm. Wschr. 139, 297 - 305 (1959).
- 46) Schaaf, F., Die Meerschweinchenhaut als dermatologisches Testobjekt, Arch. klin. exp. Derm. 210, 327 - 330 (1960).
- 47) Schneider, W. und H. Ruther, Allgemeine Therapie, aus Dermatologie und Venerologie von Gottron, H. A. und W. Schönfeld, Bd. I/2 S. 969 - 1042, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1962.
- 48) Siebert, C., Dermatologische Arzneimittel, im Hdb. der Haut- und Geschlechtskrankheiten von J. Jadassohn Bd. V/I, S. 473 - 486 (1930).

- 49) Siemens, H. W., Die experimentell-therapeutische Analyse der Dreuwschen Salbe, Arch. Derm. Syph. 172, 580 - 602 (1939).
- 50) Siemens, H. W., Die Leistungsfähigkeit der Einseitenbehandlung in der experimentell dermatologischen Therapie, Arch. Derm. Syph. 183, 223 - 249 (1942/43).
- 51) Siemens, H. W., Allgemeine Diagnostik und Therapie der Hautkrankheiten, S. 168 - 192, Springer Verlag 1952.
- 52) Steigleder, G. K., Die Struktur der Haut als Grundlage ihrer Leistung und Erkrankung, im Hdb. der allgemeinen Pathologie, Bd. III/2, S. 539 - 562, Springer Verlag 1960.
- 53) Studer, A. und J. R. Frey, Wirkung von Cortison auf die ruhende und die mit Vitamin A oder Testosteronpropionat zur Proliferation gebrachte Epidermis der Ratte, Dermatologica (Basel) 104, 1 - 18 (1952).
- 54) Unna, P. G., Ekzem, im Hdb. der Hautkrankheiten von F. Kraček, Bd. II, S. 169 - 393, Alfred Hölder Verlag Wien 1905.
- 55) Winternitz-Frag, R., Die allgemeine Therapie der Haut, im Hdb. der Haut- und Geschlechtskrankheiten von J. Jadassohn, Bd. V/I, S. 654 - 663 (1930).

Lebenslauf

Am 21.1.1939 wurde ich als drittes Kind des Versicherungskaufmannes Josef Körfer und seiner Frau Katharina, geborene Erdweg in Mönchengladbach geboren.

Von Ostern 1946 bis Ostern 1950 besuchte ich die Volksschule in Mönchengladbach. Meine weitere Ausbildung erfolgte am Staatlichen Mädchengymnasium in Mönchengladbach, das ich neun Jahre lang besuchte. Am neusprachlichen Zweig dieser Schule legte ich Ostern 1959 die Reifeprüfung ab.

Mein Medizinstudium begann ich im Sommersemester 1959 an der Philipps-Universität in Marburg. Im WS 1959/60 wurde ich wegen Krankheit beurlaubt und setzte mit dem SS 1960 das Medizinstudium in Marburg fort. Ich absolvierte das gesamte Studium in Marburg. Vor dem Prüfungsausschuß der Medizinischen Fakultät Marburg legte ich am 8.3.1961 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 6.8.1962 die ärztliche Vorprüfung ab. Ich studierte dann 6 klinische Semester in Marburg. Am 24.2.1966 bestand ich vor dem Prüfungsausschuß der Medizinischen Fakultät der Philipps-Universität Marburg die ärztliche Prüfung.

Wohnung: 497 Bad Oeynhausen, Detmolder Str. 58

Heimatanschrift: 405 Mönchengladbach, Rubensstr. 9a

Folgende Herren Professoren und Dozenten waren in Marburg
meine akademischen Lehrer:

Beckmann, Berendes, Braun-Falco, Buchholz, Bücher, Cleve,
Dimroth, Dölle, Du Mesnil de Rochemont, Exner, Gedigk, Hamm,
Hartmann, Mensel, Meuser, Mildebrandt, Mornung, Huber, Jacob,
Kessler, Knauff, Lang, Linneweh, Löhr, Lübbers, Mahr, Martini,
Marx, Mattes, Maurath, Neubauer, Niessing, Petry, Poetschke,
Rodeck, Salfeld, Sauer, Schiff, Schleyer, Schmid, Schmitz,
Schölmerich, Schwaiger, Seidel, Siegert, Siess, Spiegelberg,
Straub, Streicher, Vogt, Walcher, Wendt, Würterle.

